

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2001年 2月22日

出 願 番 号

Application Number:

特願2001-046890

[ST.10/C]:

[JP2001-046890]

出 願 人

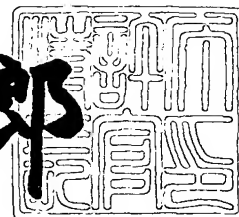
Applicant(s):

三共株式会社

2003年 6月 2日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3042285

【書類名】 特許願

【整理番号】 2001011SJ

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07D249/08

【発明者】

【住所又は居所】 東京都品川区広町 1 丁目 2 番 5 8 号 三共株式会社内

【氏名】 森 誠

【発明者】

【住所又は居所】 東京都品川区広町 1 丁目 2 番 5 8 号 三共株式会社内

【氏名】 原田 佳子

【発明者】

【住所又は居所】 東京都品川区広町 1 丁目 2 番 5 8 号 三共株式会社内

【氏名】 鴻巣 俊之

【発明者】

【住所又は居所】 東京都品川区広町 1 丁目 2 番 5 8 号 三共株式会社内

【氏名】 柴山 貴洋

【特許出願人】

【識別番号】 000001856

【氏名又は名称】 三共株式会社

【代理人】

【識別番号】 100081400

【弁理士】

【氏名又は名称】 大野 彰夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100092716

【弁理士】

【氏名又は名称】 中田 ▲やす▼雄

【選任した代理人】

【識別番号】 100096666

【弁理士】

【氏名又は名称】 室伏 良信

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 010216

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9704937

【包括委任状番号】 9704935

【包括委任状番号】 9704936

【プルーフの要否】 要





置換分  $\alpha$  は、 $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、 $R^2R^3N$ -基( $R^2$ 及び $R^3$ は、それぞれ独立して水素原子又は $C_1-C_6$ アルキルを示す。)、 $R^2R^3N(C_1-C_6$ アルキル)-基( $R^2$ 及び $R^3$ は、前述と同意義を示す。)、カルボキシ基、 $(HO)_2P(O)O$ -基及び $(HO)_2P(O)O(C_1-C_6$ アルキル)-基からなる群から選択される基を示す。

置換分  $\beta$  は、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、 $-OP(O)(OH)_2$ 基及び $-SO_3H$ 基からなる群から選択される基を示す。

【請求項 2】

請求項 1 において、

L が、 $-(o\text{-フェニレン})CH_2$ -基(置換分  $\alpha$  を 1 個有していてもよい。)を示すトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項 3】

請求項 1 において、

L が、 $-(o\text{-フェニレン})CH_2$ -基(置換分  $\alpha$  を 1 個有する。)を示すトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項 4】

請求項 1 乃至請求項 3 から選択されるいずれか 1 項において、

R が、水素原子を示すトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項 5】

請求項 1 乃至請求項 3 から選択されるいずれか 1 項において、

R が、 $C_1-C_6$ アルカノイル基(置換分  $\beta$  を 1 乃至 3 個有する。)を示すトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項 6】

請求項 1 乃至請求項 3 から選択されるいずれか 1 項において、

R が、 $-P(O)(OH)_2$ 基を示すトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項 7】

請求項 1 乃至請求項 6 から選択されるいずれか 1 項において、

置換分  $\alpha$  が、メチル基、メトキシ基、ハロゲン原子、シアノ基及び $(HO)_2P(O)OCH_2$ -基からなる群から選択される基を示すトリアゾール化合物又はその薬理上許

容される塩。

【請求項 8】

請求項 1 乃至請求項 7 から選択されるいずれか 1 項において、

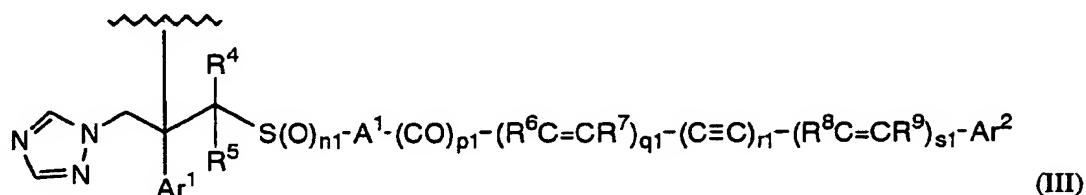
置換分  $\beta$  は、アミノ基及びカルボキシル基からなる群から選択される基を示す  
トリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項 9】

請求項 1 乃至請求項 8 から選択されるいずれか 1 項において、

X が、一般式 (III)

【化 3】



[式中、

$\text{Ar}^1$  は、フェニル基(置換分として、ハロゲン原子又はトリフルオロメチル基を 1 乃至 3 個有していてもよい。)を示す。

$\text{Ar}^2$  は、フェニル基(後述する置換分  $\gamma$  を 1 乃至 3 個有していてもよい。)、又は単環式ヘテロアリール基(後述する置換分  $\gamma$  を 1 乃至 3 個有していてもよい。)を示す。

$\text{R}^4$  は、水素原子又は  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  アルキル基を示す。

$\text{R}^5$  は、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  アルキル基を示す。

$\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ 、及び  $\text{R}^9$  は、独立に水素原子、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  アルキル基(置換分としてハロゲン原子を有していてもよい。)を示す。

$n1$  は、0 乃至 2 の整数を示す。

$p1$  は、0 乃至 1 の整数を示す。

$q1$ 、 $r1$  及び  $s1$  は、独立に 0 乃至 2 の整数を示す。

$\text{A}^1$  は、 $\text{C}_4$ - $\text{C}_7$  シクロアルキル環基、又はヘテロシクリル環基を示す。

置換分  $\gamma$  は、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  アルキル基(ハロゲン原子で置換されていてもよい。)、 $\text{C}_1$ -

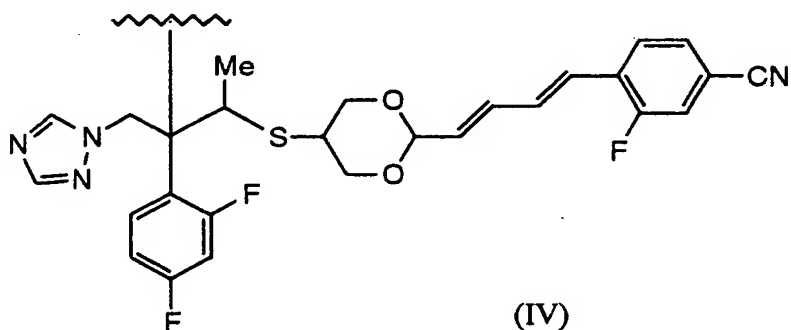
C<sub>4</sub>アルコキシ基(ハロゲン原子で置換されていてもよい。)、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、-S(O)<sub>m1</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)基(アルキル部分はハロゲン原子で置換されていてもよく、m1は0乃至2の整数を示す。)、及び-NHCO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)基からなる群から選択される基をいう。]で表される基を示すトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項10】

請求項1乃至請求項8から選択されるいずれか1項において、

Xが、一般式(IV)

【化4】



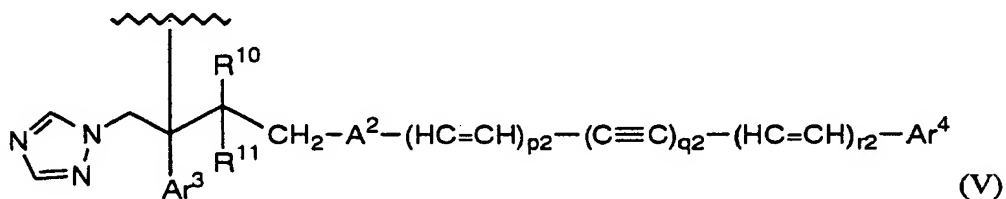
で表される基を示すトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項11】

請求項1乃至請求項8から選択されるいずれか1項において、

Xが、一般式(V)

【化5】



[式中、

Ar<sup>3</sup>は、フェニル基(置換分として、ハロゲン原子又はトリフルオロメチル基を1乃至3個有していてもよい。)を示す。

Ar<sup>4</sup>は、フェニル基(後述する置換分δを1乃至3個有していてもよい。)、ナ

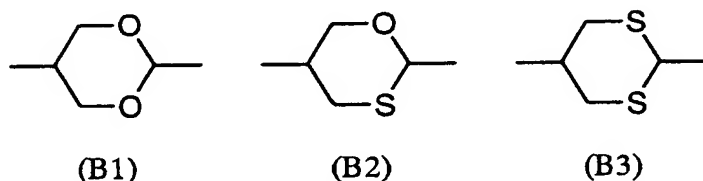
フチル基(後述する置換分  $\delta$  を 1 乃至 3 個有していてもよい。)、単環式ヘテロアリール基(後述する置換分  $\delta$  を 1 乃至 3 個有していてもよい。)、又は縮合二環式ヘテロアリール基(後述する置換分  $\delta$  を 1 乃至 3 個有していてもよい。)を示す。

$R^{10}$  及び  $R^{11}$  は、独立に水素原子又は  $C_1-C_4$  アルキル基を示す。

$p_2$  は、0 乃至 3 の整数を示し、 $q_2$  及び  $r_2$  は、独立に 0 乃至 2 の整数を示す(但し、 $p_2$ 、 $q_2$  及び  $r_2$  の和は 3 以下である。)

$A^2$  は、

【化 6】



からなる群から選択される基を示す。

置換分  $\delta$  は、 $C_1-C_4$  アルキル基(後述する置換分  $\varepsilon$  で置換されていてもよい。)、 $C_1-C_4$  アルコキシ基(後述する置換分  $\varepsilon$  で置換されていてもよい。)、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、 $-S(O)_{m_2}(C_1-C_4 \text{ アルキル})$  基(アルキル部分は後述する置換分  $\varepsilon$  で置換されていてもよく、 $m_2$  は、0 乃至 2 の整数を示す。)、 $-S(O)_{m_2}O(C_1-C_4 \text{ アルキル})$  基(アルキル部分は後述する置換分  $\varepsilon$  で置換されていてもよく、 $m_2$  は前記と同意義である。)、 $-OS(O)_{m_2}(C_1-C_4 \text{ アルキル})$  基(アルキル部分は後述する置換分  $\varepsilon$  で置換されていてもよく、 $m_2$  は前記と同意義である。)、イミダゾリル基(後述する置換分  $\zeta$  で 1 乃至 2 個置換されていてもよい。)、ピラゾリル基(後述する置換分  $\zeta$  で 1 乃至 2 個置換されていてもよい。)、トリアゾリル基(後述する置換分  $\zeta$  で 1 乃至 2 個置換されていてもよい。)、及びテトラゾリル基(後述する置換分  $\zeta$  で 1 乃至 2 個置換されていてもよい。)からなる群から選択される基をいう。

置換分  $\varepsilon$  は、ハロゲン原子、及び水酸基からなる群から選択される基をいう。

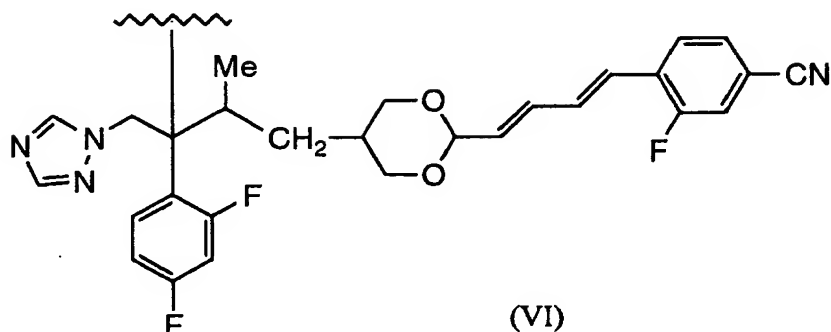
置換分  $\zeta$  は、 $C_1-C_4$  アルキル基(置換分としてハロゲン原子を有していてもよい。)、及びハロゲン原子からなる群から選択される基をいう。] で表される基を示すトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項 1 2】

請求項 1 乃至請求項 8 から選択されるいずれか 1 項において、

X が、一般式 (VI)

【化 7】



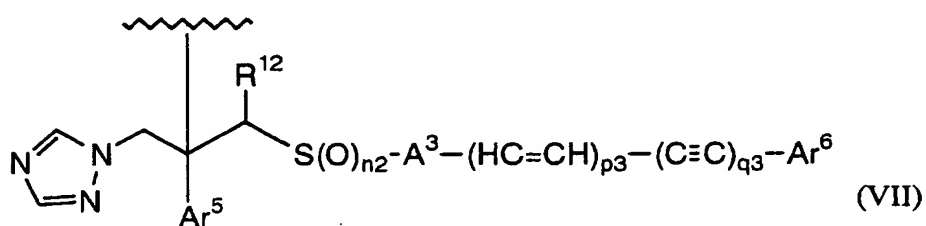
で表される基を示すトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項 1 3】

請求項 1 乃至請求項 8 から選択されるいずれか 1 項において、

X が、一般式 (VII)

【化 8】



[式中、

Ar<sup>5</sup>は、フェニル基(置換分として、ハロゲン原子又はトリフルオロメチル基を 1 乃至 3 個有していてもよい。)を示す。

Ar<sup>6</sup>は、ナフチル基(後述する置換分  $\eta$  を 1 乃至 3 個有していてもよい。)、又は縮合二環式ヘテロアリール基(後述する置換分  $\eta$  を 1 乃至 3 個有していてもよい。)を示す。

R<sup>12</sup>は、水素原子又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基を示す。

n 2は、0 乃至 2 の整数を示す。

p 3 及び q 3 は、独立に 0 乃至 2 の整数（但し、p 3 と q 3 との和は 2 以下である。）を示す。

A<sup>3</sup> は、C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル環基、又はヘテロシクリル環基を示す。

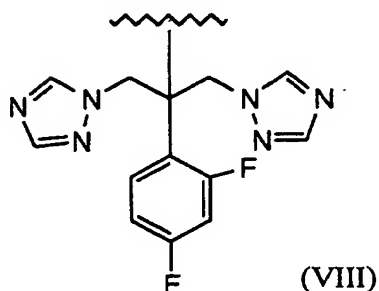
置換分  $\eta$  は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基（ハロゲン原子で置換されていてもよい。）、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基（ハロゲン原子で置換されていてもよい。）、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、-S(O)<sub>m3</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)基（アルキル部分はハロゲン原子で置換されていてもよく、m3 は 0 乃至 2 の整数を示す。）、及び-NHCO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)基からなる群から選択される基をいう。] で表される基を示すトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項 1 4】

請求項 1 乃至請求項 8 から選択されるいずれか 1 項において、

X が、一般式 (VIII)

【化 9】



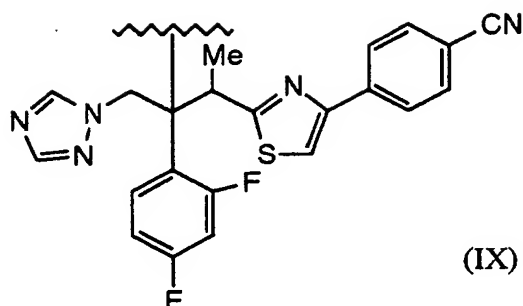
で表される基を示すトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項 1 5】

請求項 1 乃至請求項 8 から選択されるいずれか 1 項において、

X が、一般式 (IX)

【化 1 0】



(IX)

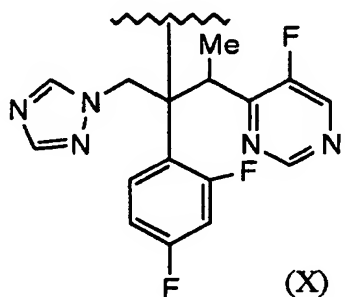
で表される基を示すトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項 1 6】

請求項 1 乃至請求項 8 から選択されるいずれか 1 項において、

X が、一般式 (X)

【化 1 1】



(X)

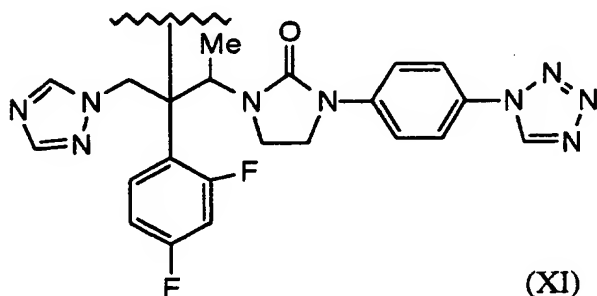
で表される基を示すトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項 1 7】

請求項 1 乃至請求項 8 から選択されるいずれか 1 項において、

X が、一般式 (XI)

【化 1 2】



(XI)

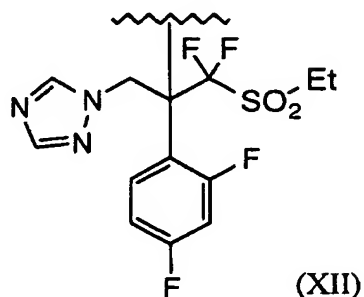
で表される基を示すトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項 1 8】

請求項 1 乃至請求項 8 から選択されるいずれか 1 項において、

X が、一般式 (XII)

【化 1 3】



で表される基を示すトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬（特に注射剤）として優れた薬物動態及び抗真菌活性を有するトリアゾール化合物及び薬理上許容される塩、並びにそれを有効成分とする医薬（特に、抗真菌剤）に関する。

【0002】

【従来の技術】

これまで、真菌感染症治療剤として、様々なトリアゾール化合物が報告されている。例えば、特開平8-333350号公報、特開平11-80135号公報及び特開平10-279567号公報には、第三級水酸基を有するトリアゾール化合物が記載されている。特開昭62-14766号公報には、2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,3-ビス(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール（フルコナゾール）が記載されている。特開平8-53426号公報には、2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-[4-(4-シアノフェニル)チアゾール-2-イル]-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール（ラブコナゾール）が記載されている。特許第2625584号公報には、2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(5-フルオロ-4-ピリミジニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イ



ル)-2-ブタノール（ポリコナゾール）が記載されている。特開平9-183769号公報には、1-[(1R,2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-1-テトラゾリル)フェニル]-2-イミダゾリジノンが記載されている。特開平11-240871号公報には、2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(エチルスルホニル)-1,1-ジフルオロ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノールが記載されている。

## 【 0 0 0 3 】

また、W000/30655号公報には、真菌感染症治療剤の水溶性を改善するための、末端にリン酸基を有する水酸基の保護基が記載されている。

## 【 0 0 0 4 】

## 【発明が解決しようとする課題】

真菌感染症治療剤は、その対象となる真菌の種類や感染の様態によって投与形態が異なる。この投与形態には、例えば経口投与及び注射投与があるが、これら投与方法には一長一短があるため、真菌感染症治療剤は、経口投与及び注射剤投与のいずれも可能なことが望ましい。

## 【 0 0 0 5 】

しかし、上に示したトリアゾール真菌感染症治療剤は、優れた抗真菌活性を有しながらも水溶性が低いために注射剤として投与することが困難であるという欠点を有する。この低水溶性を改善する手段としては、水酸基を水溶性が高まるようなエステル基へ変換することが考えられるが、これら治療剤が共通して有する水酸基は第三級水酸基であるため、その反応性の低さ故に投与後体内において当該エステル基が速やかに開裂せず、活性本体が現れないという不都合が生じる。

## 【 0 0 0 6 】

そこで、本発明が解決しようとする課題は、水溶性が高く、生体内で速やかに開裂し、かつ開裂の際にホルムアルデヒドを発生しないため安全である第三級水酸基における保護基を有する化合物を提供することにある。

## 【 0 0 0 7 】

本発明者らは、本発明に係る第三級水酸基におけるエステル基の発案・合成を行い、本発明に係るトリアゾール化合物が高い水溶性を有し、生体内で速やかに

エステル基が開裂し優れた抗真菌活性を示し、かつ開裂の際にホルムアルデヒドを発生しないため安全であることから、医薬（特に、抗真菌剤）として（特に注射剤として）有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

【 0 0 0 8 】

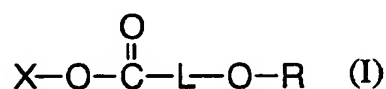
【課題を解決するための手段】

本発明は、

### 一般式(I)

【0009】

【化 1 4】



【0 0 1 0】

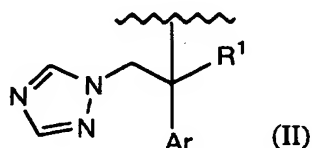
で表されるトリアゾール化合物又は薬理上許容される塩、である。

【0 0 1 1】

Xは、一般式(II)

【0 0 1 2】

【化 1 5】



【0 0 1 3】

[式中、

Arは、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール基(置換分として、ハロゲン原子及びC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロゲン化アルキル基からなる群から選択される基を有していてもよい。)を示す。

【0014】

R<sup>1</sup>は、有機残基を示す。]

で表され、式X-OHで表される化合物が抗真菌活性を有する基を示す。

【0015】

Lは、 $C_3-C_4$ アルキレン基(後述する置換分 $\alpha$ を1乃至3個有していてもよい。)、 $-O-(C_2-C_3$ アルキレン)基(後述する置換分 $\alpha$ を1乃至3個有していてもよい。)、 $-($ 隣接置換 $C_6-C_{10}$ アリール) $CH_2-$ 基(後述する置換分 $\alpha$ を1乃至3個有していてもよい。)、又は $-($ 隣接置換 $C_3-C_7$ シクロアルキル) $CH_2-$ 基(後述する置換分 $\alpha$ を1乃至3個有していてもよい。)を示す。

【 0 0 1 6 】

Rは、水素原子、 $C_1-C_6$ アルカノイル基、 $C_1-C_6$ アルカノイル基(後述する置換分 $\beta$ を1乃至3個有する。)、又は $-P(O)(OH)_2$ 基を示す。

【 0 0 1 7 】

置換分 $\alpha$ は、 $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、 $R^2R^3N-$ 基( $R^2$ 及び $R^3$ は、それぞれ独立して水素原子又は $C_1-C_6$ アルキルを示す。)、 $R^2R^3N(C_1-C_6$ アルキル)-基( $R^2$ 及び $R^3$ は、前述と同意義を示す。)、カルボキシ基、 $(HO)_2P(O)O-$ 基及び $(HO)_2P(O)O(C_1-C_6$ アルキル)-基からなる群から選択される基を示す。

【 0 0 1 8 】

置換分 $\beta$ は、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、 $-OP(O)(OH)_2$ 基及び $-SO_3H$ 基からなる群から選択される基を示す。

【 0 0 1 9 】

本発明において、

「アリール基」とは芳香族炭化水素環基をいい、 $C_6-C_{10}$ アリール基としては、例えばフェニル、1-ナフチル及び2-ナフチルを挙げることができ、好適にはフェニルである。

【 0 0 2 0 】

「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、及びヨウ素原子を挙げることができ、好適にはフッ素原子又は塩素原子である。

【 0 0 2 1 】

「アルキル基」とは、直鎖状又は分枝鎖状の飽和炭化水素基をいい、 $C_1-C_4$ アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、及びt-ブチルを挙げることができ、 $C_1-C_6$ アルキル基

としては、これらに加えてペンチル、*s*-ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、4-メチルペンチル（イソヘキシル）、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル（*s*-ヘキシル）、3,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、及び2-エチルブチルを挙げることができ、好適には $C_1$ - $C_4$ アルキル基であり、更に好適には $C_1$ - $C_2$ アルキル基であり、最適にはメチル基である。

## 【 0 0 2 2 】

「アルコキシ基」とは、直鎖状又は分枝鎖状のアルコキシ基をいい、 $C_1$ - $C_4$ アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*s*-ブトキシ、*t*-ブトキシを挙げることができ、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシ基としては、これらに加えてペントキシ、イソペントキシ、2-メチルブトキシ、ネオペントキシ、1-エチルプロポキシ、ヘキシルオキシ、4-メチルペントキシ、3-メチルペントキシ、2-メチルペントキシ、3,3-ジメチルブトキシ、2,2-ジメチルブトキシ、1,1-ジメチルブトキシ、1,2-ジメチルブトキシ、1,3-ジメチルブトキシ、2,3-ジメチルブトキシ、及び2-エチルブトキシを挙げることができ、好適には $C_1$ - $C_4$ アルコキシ基であり、更に好適には $C_1$ - $C_2$ アルコキシ基であり、最適にはメトキシ基である。

## 【 0 0 2 3 】

「ハロゲン化アルキル基」とは、前述したアルキル基の水素原子が1乃至5個のハロゲン原子により置換された1価の基をいい、 $C_1$ - $C_6$ ハロゲン化アルキル基としては、例えばトリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジブロモメチル、フルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2,2,2-トリクロロエチル、2-ブロモエチル、2-クロロエチル、2-フルオロエチル、2-ヨードエチル、ペンタフルオロエチル、3-クロロプロピル、4-フルオロブチル、6-ヨードヘキシル、及び2,2-ジブロモエチルを挙げることができ、好適には $C_1$ - $C_4$ ハロゲン化アルキル基であり、更に好適には $C_1$ - $C_2$ ハロゲン化アルキル基であり、最適にはトリフルオロメチルである。

## 【 0 0 2 4 】

「アルキレン基」とは、直鎖飽和炭化水素の両鎖端の水素原子 1 個ずつを除いて誘導される 2 価の基をいい、例えばエチレン ( $-(\text{CH}_2)_2-$ )、トリメチレン ( $-(\text{CH}_2)_3-$ ) 及びテトラメチレン ( $-(\text{CH}_2)_4-$ ) を挙げることができる。L における  $\text{C}_3$ - $\text{C}_4$  アルキレン基としてはトリメチレン及びテトラメチレンを挙げることができ、好適にはトリメチレンである。L における  $-0-(\text{C}_2-\text{C}_3 \text{ アルキレン})$  基としては  $-0-(\text{CH}_2)_2$ -基、及び  $-0-(\text{CH}_2)_3$ -基を挙げることができ、好適には  $-0-(\text{CH}_2)_2$ -基である。

## 【 0 0 2 5 】

「アルカノイル基」とは、カルボニル基に水素原子又は前述したアルキル基が結合した 1 価の基をいい、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  アルカノイル基としては、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ピバロイル、バレリル、及びイソバレリルを挙げることができ、好適には  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  アルカノイル基である。

## 【 0 0 2 6 】

「 $\text{R}^2\text{R}^3\text{N}$ -基 ( $\text{R}^2$  及び  $\text{R}^3$  は、それぞれ独立して水素原子又は  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  アルキルを示す。 ) 」とは、アミノ基又は前述した  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  アルキルで 1 若しくは 2 個置換されたアミノ基をいい、例えばアミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、及びジイソプロピルアミノを挙げることができ、好適にはアミノ、ジメチルアミノ又はジエチルアミノであり、更に好適にはジエチルアミノである。

## 【 0 0 2 7 】

「 $\text{R}^2\text{R}^3\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})$ -基」とは、前述した  $\text{R}^2\text{R}^3\text{N}$ -基により 1 個置換された  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  アルキルをいい、例えばアミノメチル、メチルアミノメチル、エチルアミノメチル、プロピルアミノメチル、イソプロピルアミノメチル、ブチルアミノメチル、ペンチルアミノメチル、ヘキシルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ジイソプロピルアミノメチル、アミノエチル、メチルアミノエチル、エチルアミノエチル、プロピルアミノエチル、イソプロピルアミノエチル、ジメチルアミノエチル、ジエチルアミノエチル、アミノプロピル、ジメチ

ルアミノプロピル、ジエチルアミノプロピル、ジエチルアミノブチル、ジエチルアミノペンチル及びジエチルアミノヘキシルを挙げることができ、好適には $R^2R^3$ N-CH<sub>2</sub>-基であり、更に好適にはジエチルアミノメチル基である。

## 【0028】

「単環式ヘテロアリール基」とは、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1乃至4個有する5乃至6員単環式の芳香族性を有する複素環基をいい、例えばフリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル等の5員単環式ヘテロアリール；及びピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル等の6員単環式ヘテロアリールを挙げることができ、好適には5員単環式ヘテロアリールであり、更に好適にはフリル、チエニル又はピリジルである。

## 【0029】

「シクロアルキル環基」とは、環状飽和脂肪族炭化水素基をいい、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル環基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロヘプチルを挙げることができ、好適にはC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル環基である。

## 【0030】

「ヘテロシクリル環基」とは、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1乃至3個有する4乃至6員飽和複素環基をいい、例えばオキセタニル、チエタニル、アゼチジニル等の4員ヘテロシクリル基；テトラヒドロフリル、チオラニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル等の5員ヘテロシクリル基；及びジオキサニル、オキサチアニル、ジチアニル、テトラヒドロピラニル、チアニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル等の6員ヘテロシクリル基を挙げることができ、好適には6員ヘテロシクリル基であり、更に好適にはジオキサニル、オキサチアニル又はジチアニルである。

## 【0031】

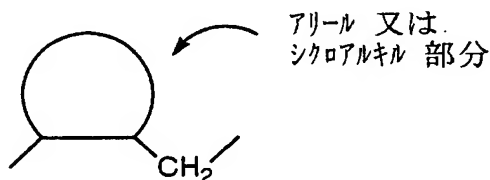
「縮合二環式ヘテロアリール基」とは、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1乃至3個有する縮合二環式の芳香族性を有する複素環基をいい、例えばイソベンゾフラニル、ベンゾフラニル、イソベンゾチオフェニル、ベンゾチオフェニル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル等の9員多環式ヘテロアリール；及びクロメニル、イソキノリル、キノリル、キナゾリニル等の10員多環式ヘテロアリールを挙げることができ、好適にはキノリル、ベンゾチオフェニル又はインドリルである。

## 【0032】

本発明に係る一般式(I)中、Lの定義における-(隣接置換 $C_6-C_{10}$ アリール) $CH_2$ -基、及び-(隣接置換 $C_3-C_7$ シクロアルキル) $CH_2$ -基とは、それぞれアリール部分及びシクロアルキル部分において互いに隣接する炭素原子上で置換されている次の構造式を示す。

## 【0033】

## 【化16】



## 【0034】

但し、-(隣接置換 $C_6-C_{10}$ アリール) $CH_2$ -基のアリール部分がナフタレンである場合には、ナフタレン上の置換位置は、1,8-ジ置換であってもよい。

## 【0035】

また、これらの基が置換分 $\alpha$ を有する場合には、当該置換分 $\alpha$ はアリール又はシクロアルキル部分上に存在しても、メチレン部分( $-CH_2-$ )上に存在していてもよい。

## 【0036】

本発明に係る化合物中、それぞれの基が置換分を複数個有する場合には、当該置換分は、互いに同一であっても、異なってもよい。また、Rが親水性を示

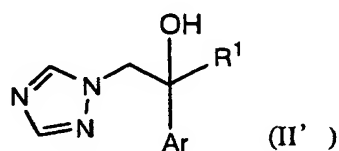
さない場合、即ちRがC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイル基を示す場合には、L上の置換基である置換分αは、水酸基、R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>N-基(R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、それぞれ独立して水素原子又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルを示す。)、R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-基(R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、前述と同意義を示す。)、カルボキシル基、(HO)<sub>2</sub>P(O)O-基及び(HO)<sub>2</sub>P(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-基(親水性基)からなる群から選択されることが好ましい。

【0037】

本発明に係る一般式(I)中、Xは、下に示す式X-OH(化合物(II'))で表される化合物が優れた抗真菌活性を有するような基を示す。尚、X中の有機残基であるR<sup>1</sup>は、式X-OHで表される化合物が優れた抗真菌活性を有するようなものであれば特に限定はない。

【0038】

【化17】

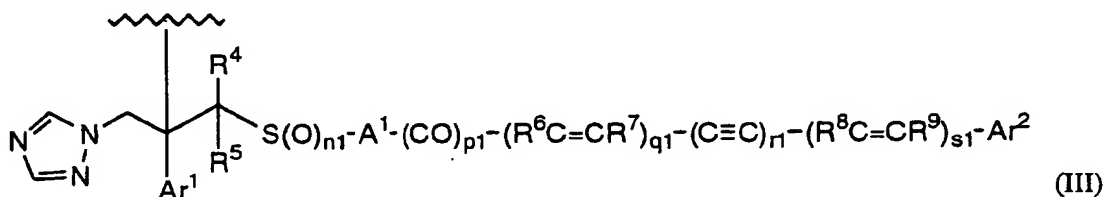


【0039】

そのようなXとしては、例えば、式X-OHで表される化合物が特開平8-333350号公報に記載されている次の一般式(III)

【0040】

【化18】



【0041】

[式中、

Ar<sup>1</sup>は、フェニル基(置換分として、ハロゲン原子又はトリフルオロメチル基を1乃至3個有していてもよい。)を示す。



## 【0042】

$\text{Ar}^2$ は、フェニル基(後述する置換分 $\gamma$ を1乃至3個有していてもよい。)、又は単環式ヘテロアリール基(後述する置換分 $\gamma$ を1乃至3個有していてもよい。)を示す。

## 【0043】

$\text{R}^4$ は、水素原子又は $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ アルキル基を示す。

## 【0044】

$\text{R}^5$ は、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ アルキル基を示す。

## 【0045】

$\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ 、及び $\text{R}^9$ は、独立に水素原子、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ アルキル基(置換分としてハロゲン原子を有していてもよい。)を示す。

## 【0046】

$n1$ は、0乃至2の整数を示す。

## 【0047】

$p1$ は、0乃至1の整数を示す。

## 【0048】

$q1$ 、 $r1$ 及び $s1$ は、独立に0乃至2の整数を示す。

## 【0049】

$\text{A}^1$ は、 $\text{C}_4$ - $\text{C}_7$ シクロアルキル環基、又はヘテロシクリル環基を示す。

## 【0050】

置換分 $\gamma$ は、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ アルキル基(ハロゲン原子で置換されていてもよい。)、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ アルコキシ基(ハロゲン原子で置換されていてもよい。)、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、 $-\text{S}(0)_{m1}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{アルキル})$ 基(アルキル部分はハロゲン原子で置換されていてもよく、 $m1$ は0乃至2の整数を示す。)、及び $-\text{NHCO}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{アルキル})$ 基からなる群から選択される基をいう。]で表される基を挙げることができる。

## 【0051】

本発明に係る一般式(III)中、 $q1$ 又は $s1$ が2を示す場合、即ち $-(\text{R}^6\text{C}=\text{CR}^7)-$ 基又は $-(\text{R}^8\text{C}=\text{CR}^9)-$ 基が2個連なる場合、2個の $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ 、及び $\text{R}^9$ は、それ

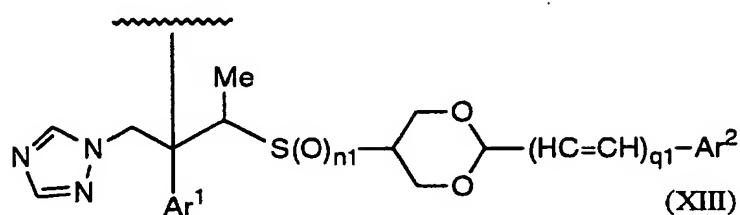
どれ同一であっても異なってもよい。

【0052】

また、一般式(III)を有する基のうち、好適には一般式(XIII)

【0053】

【化19】



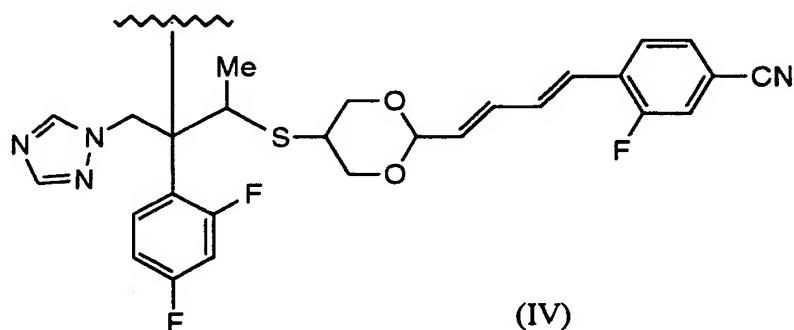
【0054】

[式中、Ar<sup>1</sup>、Ar<sup>2</sup>、n<sub>1</sub>及びq<sub>1</sub>は、前述したものと同義を示す。]

を有する基を挙げることができ、更に好適には一般式(IV)

【0055】

【化20】



【0056】

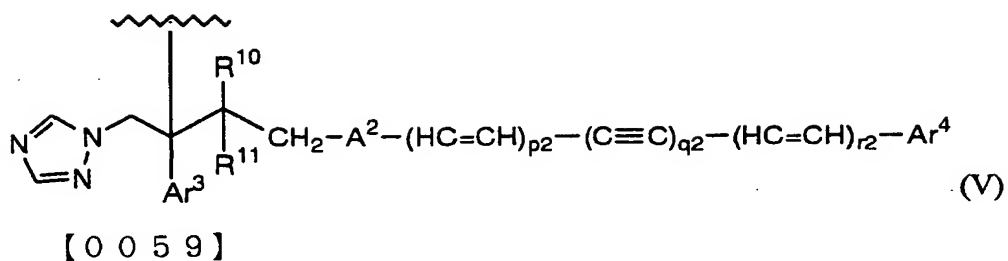
を有する基を挙げることができる。

【0057】

Xとしては、他に、式X-OHで表される化合物が特開平11-80135号公報に記載されている次の一般式(V)

【0058】

【化 2 1】



[式中、

Ar<sup>3</sup>は、フェニル基(置換分として、ハロゲン原子又はトリフルオロメチル基を1乃至3個有していてもよい。)を示す。

【 0 0 6 0 】

Ar<sup>4</sup>は、フェニル基(後述する置換分δを1乃至3個有していてもよい。)、ナフチル基(後述する置換分δを1乃至3個有していてもよい。)、単環式ヘテロアリール基(後述する置換分δを1乃至3個有していてもよい。)、又は縮合二環式ヘテロアリール基(後述する置換分δを1乃至3個有していてもよい。)を示す。

【 0 0 6 1 】

R<sup>10</sup>及びR<sup>11</sup>は、独立に水素原子又はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基を示す。

【 0 0 6 2 】

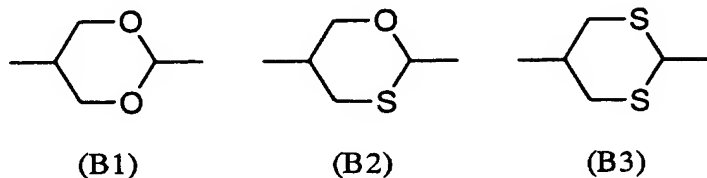
p<sub>2</sub>は、0乃至3の整数を示し、q<sub>2</sub>及びr<sub>2</sub>は、独立に0乃至2の整数を示す(但し、p<sub>2</sub>、q<sub>2</sub>及びr<sub>2</sub>の和は3以下である。)

【 0 0 6 3 】

A<sup>2</sup>は、

【 0 0 6 4 】

【化 2 2】



【 0 0 6 5 】

からなる群から選択される基を示す。

## 【 0 0 6 6 】

置換分  $\delta$  は、 $C_1$ - $C_4$ アルキル基(後述する置換分  $\varepsilon$  で置換されていてもよい。)、 $C_1$ - $C_4$ アルコキシ基(後述する置換分  $\varepsilon$  で置換されていてもよい。)、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、 $-S(O)_{m2}(C_1-C_4$ アルキル)基(アルキル部分は後述する置換分  $\varepsilon$  で置換されていてもよく、 $m2$ は、0乃至2の整数を示す。)、 $-S(O)_{m2}O(C_1-C_4$ アルキル)基(アルキル部分は後述する置換分  $\varepsilon$  で置換されていてもよく、 $m2$ は前記と同意義である。)、 $-OS(O)_{m2}(C_1-C_4$ アルキル)基(アルキル部分は後述する置換分  $\varepsilon$  で置換されていてもよく、 $m2$ は前記と同意義である。)、イミダゾリル基(後述する置換分  $\zeta$  で1乃至2個置換されていてもよい。)、ピラゾリル基(後述する置換分  $\zeta$  で1乃至2個置換されていてもよい。)、トリアゾリル基(後述する置換分  $\zeta$  で1乃至2個置換されていてもよい。)、及びテトラゾリル基(後述する置換分  $\zeta$  で1乃至2個置換されていてもよい。)からなる群から選択される基をいう。

## 【 0 0 6 7 】

置換分  $\varepsilon$  は、ハロゲン原子、及び水酸基からなる群から選択される基をいう。

## 【 0 0 6 8 】

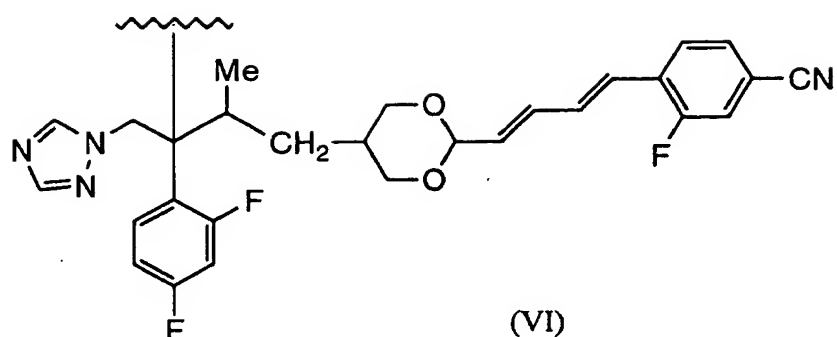
置換分  $\zeta$  は、 $C_1$ - $C_4$ アルキル基(置換分としてハロゲン原子を有していてもよい。)、及びハロゲン原子からなる群から選択される基をいう。]で表される基を挙げることができる。

## 【 0 0 6 9 】

また、一般式(V)を有する基のうち、好適には一般式(VI)

## 【 0 0 7 0 】

【化 2 3】



【 0 0 7 1】

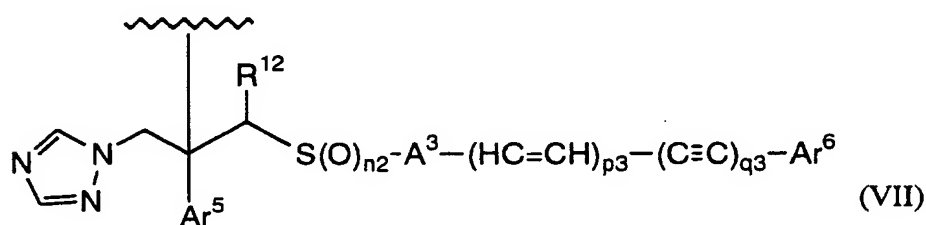
で表される基を挙げることができる。

【 0 0 7 2】

Xとしては、他に、式 X-OH で表される化合物が特開平10-279567号公報に記載されている次の一般式 (VII)

【 0 0 7 3】

【化 2 4】



【 0 0 7 4】

[式中、

Ar<sup>5</sup>は、フェニル基(置換分として、ハロゲン原子又はトリフルオロメチル基を1乃至3個有していてもよい。)を示す。

【 0 0 7 5】

Ar<sup>6</sup>は、ナフチル基(後述する置換分  $\eta$  を1乃至3個有していてもよい。)、又は縮合二環式ヘテロアリール基(後述する置換分  $\eta$  を1乃至3個有していてもよい。)を示す。

【 0 0 7 6】

$R^{12}$ は、水素原子又は $C_1-C_6$ アルキル基を示す。

【 0 0 7 7 】

$n_2$ は、0乃至2の整数を示す。

【 0 0 7 8 】

$p_3$ 及び $q_3$ は、独立に0乃至2の整数（但し、 $p_3$ と $q_3$ との和は2以下である。）を示す。

【 0 0 7 9 】

$A^3$ は、 $C_4-C_7$ シクロアルキル環基、又はヘテロシクリル環基を示す。

【 0 0 8 0 】

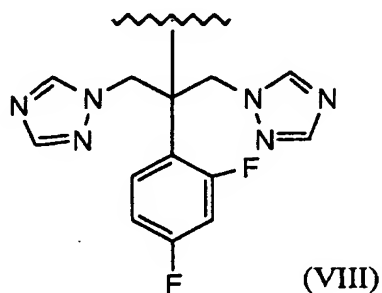
置換分 $\eta$ は、 $C_1-C_6$ アルキル基（ハロゲン原子で置換されていてもよい。）、 $C_1-C_6$ アルコキシ基（ハロゲン原子で置換されていてもよい。）、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、 $-S(O)_{m_3}(C_1-C_6$ アルキル)基（アルキル部分はハロゲン原子で置換されていてもよく、 $m_3$ は0乃至2の整数を示す。）、及び $-NHCO(C_1-C_6$ アルキル)基からなる群から選択される基をいう。］で表される基を挙げることができる。

【 0 0 8 1 】

更に、 $X$ としては、式 $X-OH$ で表される化合物が特開昭62-12766号公報に記載されている次の一般式(VIII)

【 0 0 8 2 】

【化 2 5】



【 0 0 8 3 】

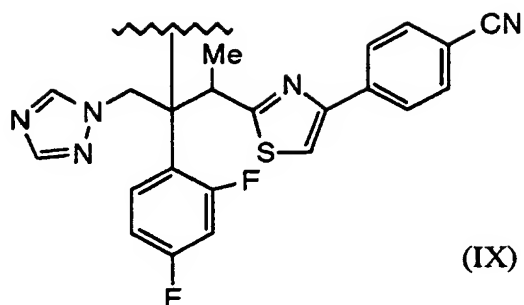
で表される基、

式 $X-OH$ で表される化合物が特開平8-53426号公報に記載されている次の一般式

(IX)

【 0 0 8 4 】

【 化 2 6 】



(IX)

【 0 0 8 5 】

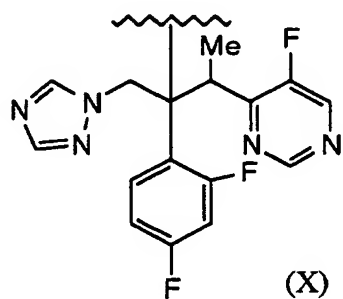
で表される基、

式 X-OH で表される化合物が特開平 8-53426 号公報に記載されている次の一般式

(X)

【 0 0 8 6 】

【 化 2 7 】



(X)

【 0 0 8 7 】

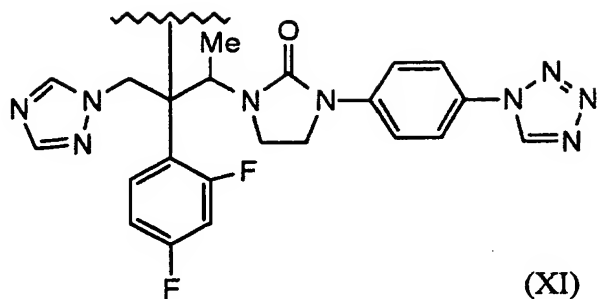
で表される基、

式 X-OH で表される化合物が特開平 9-183769 号公報に記載されている次の一般

式 (XI)

【 0 0 8 8 】

【化 2 8】



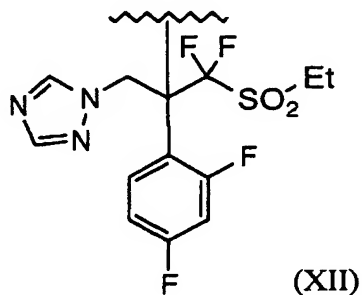
【 0 0 8 9】

で表される基、

式 X-OH で表される化合物が特開平 11-240871 号公報に記載されている次の一般式 (XII)

【 0 0 9 0】

【化 2 9】



【 0 0 9 1】

で表される基を挙げることができる。

【 0 0 9 2】

一般式 (I) を有するトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩において、好適には、

(1)

L が、-(*o*-フェニレン)CH<sub>2</sub>-基(置換分 α を 1 個有していてもよい。)を示すトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩、

(2)

L が、-(*o*-フェニレン)CH<sub>2</sub>-基(置換分 α を 1 個有する。)を示すトリアゾール



化合物又はその薬理上許容される塩、

(3)

R が、水素原子を示すトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩、

(4)

R が、 $C_1-C_6$  アルカノイル基(置換分  $\beta$  を 1 乃至 3 個有する。)を示すトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩、

(5)

R が、 $-P(O)(OH)_2$  基を示すトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩、

(6)

置換分  $\alpha$  が、メチル基、メトキシ基、ハロゲン原子、シアノ基及び  $(HO)_2P(O)OCH_2$ -基からなる群から選択される基を示すトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩、

(7)

置換分  $\beta$  は、アミノ基及びカルボキシル基からなる群から選択される基を示すトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩、を挙げることができる。

# 【 0 0 9 3 】

本発明に係る化合物における「薬理上許容される塩」とは、一般式(I)中のカルボキシル基、 $-P(O)(OH)_2$  基及び  $-SO_3H$  基である酸性基、並びにトリアゾール基及び  $R^2R^3N$ -基などの塩基性基における、医薬化合物において一般的に用いられる塩である。

# 【 0 0 9 4 】

一般式(I)中の酸性基におけるそのような塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、ニッケル塩、コバルト塩等の金属塩；アンモニウム塩のような無機塩；*t*-オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、*N*-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、*N,N'*-ジベンジルエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエ

タノールアミン塩、N-ベンジル-N-フェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩のような有機アミン塩を挙げることができる。

## 【 0 0 9 5 】

また、塩基性基におけるそのような塩としては、例えばフッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸の塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のようなアリールスルホン酸塩、オルニチン酸塩、グルタミン酸塩のようなアミノ酸塩；及びフマル酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、シュウ酸、マレイン酸のようなカルボン酸塩を挙げることができる。

## 【 0 0 9 6 】

また、本発明に係る化合物は、大気中に放置しておいたり、再結晶することにより、水分を吸収して吸着水が付いたり、水和物となる場合がある。本発明に係るトリアゾール化合物及び薬理上許容される塩は、それぞれそのような水和物を含むものとする。

## 【 0 0 9 7 】

更に、本発明に係る化合物は、他のある種の溶媒を吸収し、溶媒和物となる場合がある。本発明に係るトリアゾール化合物及び薬理上許容される塩は、それぞれそのような溶媒和物を含むものとする。

本発明の化合物には種々の異性体も含まれる。例えば、前記一般式(II)中に不斉炭素が存在するため、これに基づく種々の立体異性体が存在する。また、前記一般式(II)中のR'にも不斉炭素や炭素-炭素二重結合を有する場合があるので、本発明に係る化合物には種々の立体異性体が存在する。その各々、或いはそれら任意の割合の混合物いずれも本発明に包含される。そのような立体異性体は、立体特異的な原料化合物を用いるか、又は不斉合成若しくは不斉誘導の手法を用いて本発明に係る化合物を合成するか、或いは合成した本発明に係る化合物を所望により通常の光学分割法又は分離法を用いて単離することにより得ることができる。

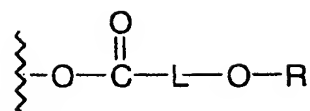
る。

【 0 0 9 8 】

本発明に係るトリアゾール化合物のエステル部分として、例えば、次に掲げる第 1 表乃至第 8 表に記載する基を挙げることができるが、本発明はこれらの基に限定されるものではない。尚、表中の記号「 $\text{R}$ 」は、直上の図と同じ図であることを示す。

【 0 0 9 9 】

【表 1】



例示番号	L	R
1-1	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
1-2	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CHO
1-3	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>
1-4	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	C(=O)COOH
1-5	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	COCH <sub>3</sub>
1-6	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	COCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
1-7	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	COCH <sub>2</sub> COOH
1-8	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
1-9	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
1-10	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH
1-11	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	COCH(CH <sub>3</sub> )NH <sub>2</sub>
1-12	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	COCH(CH <sub>3</sub> )COOH
1-13	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
1-14	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
1-15	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH
1-16	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> COOH
1-17	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
1-18	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
1-19	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH
1-20	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	COCH(NH <sub>2</sub> )COOH
1-21	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	COCH(NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> COOH
1-22	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	COCH <sub>2</sub> CH(NH <sub>2</sub> )COOH
1-23	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	COCH(NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH
1-24	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(NH <sub>2</sub> )COOH
1-25	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	P(=O)(OH) <sub>2</sub>
1-26	CF <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
1-27	CF <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	COCH <sub>2</sub> COOH
1-28	CF <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH
1-29	CF <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH
1-30	CF <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	P(=O)(OH) <sub>2</sub>
1-31	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
1-32	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	COCH <sub>2</sub> COOH
1-33	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH
1-34	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH
1-35	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	P(=O)(OH) <sub>2</sub>
1-36	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
1-37	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	COCH <sub>2</sub> COOH
1-38	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH
1-39	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH
1-40	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	P(=O)(OH) <sub>2</sub>

【 0 1 0 0 】

【表 2】

1-41	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOH})$	H
1-42	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOH})$	$\text{COCH}_3$
1-43	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOH})$	$\text{COCH}_2\text{NH}_2$
1-44	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOH})$	$\text{COCH}_2\text{COOH}$
1-45	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOH})$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-46	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOH})$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-47	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOH})$	$\text{P}(\text{=O})(\text{OH})_2$
1-48	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	H
1-49	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{COOH}$
1-50	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-51	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-52	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{P}(\text{=O})(\text{OH})_2$
1-53	$\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	H
1-54	$\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{COOH}$
1-55	$\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-56	$\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-57	$\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{P}(\text{=O})(\text{OH})_2$
1-58	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	H
1-59	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{COOH}$
1-60	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-61	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{P}(\text{=O})(\text{OH})_2$
1-62	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	H
1-63	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{COOH}$
1-64	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-65	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{P}(\text{=O})(\text{OH})_2$
1-66	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	H
1-67	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{COOH}$
1-68	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-69	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	$\text{P}(\text{=O})(\text{OH})_2$
1-70	$\text{OCH}_2\text{CH}_2$	H
1-71	$\text{OCH}_2\text{CH}_2$	CHO
1-72	$\text{OCH}_2\text{CH}_2$	CONH <sub>2</sub>
1-73	$\text{OCH}_2\text{CH}_2$	$\text{C}(\text{=O})\text{COOH}$
1-74	$\text{OCH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{OH}$
1-75	$\text{OCH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{NH}_2$
1-76	$\text{OCH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{COOH}$
1-77	$\text{OCH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
1-78	$\text{OCH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
1-79	$\text{OCH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-80	$\text{OCH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$
1-81	$\text{OCH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$
1-82	$\text{OCH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
1-83	$\text{OCH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
1-84	$\text{OCH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-85	$\text{OCH}_2\text{CH}_2$	$\text{COC}(\text{CH}_3)_2\text{COOH}$

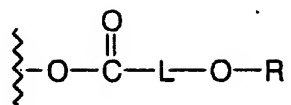
【 0 1 0 1 】

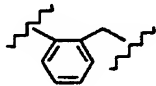
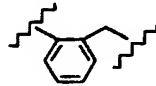
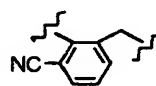
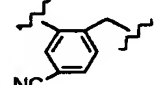
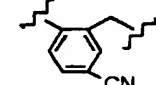
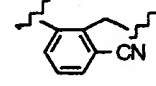
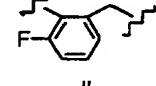
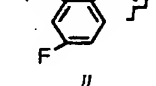
【表 3】

1-86	$\text{OCH}_2\text{CH}_2$	$\text{COC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$
1-87	$\text{OCH}_2\text{CH}_2$	$\text{COC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
1-88	$\text{OCH}_2\text{CH}_2$	$\text{COC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-89	$\text{OCH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$
1-90	$\text{OCH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{COOH}$
1-91	$\text{OCH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$
1-92	$\text{OCH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-93	$\text{OCH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$
1-94	$\text{OCH}_2\text{CH}_2$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
1-95	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	H
1-96	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{COOH}$
1-97	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-98	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-99	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
1-100	$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	H
1-101	$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{COOH}$
1-102	$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-103	$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
1-104	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2)$	H
1-105	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2)$	$\text{COCH}_3$
1-106	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2)$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$

【 0 1 0 2 】

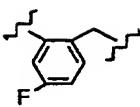
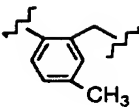
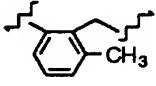
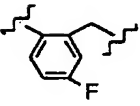
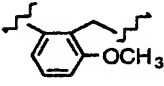
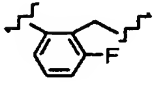
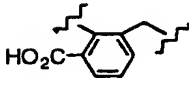
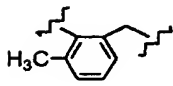
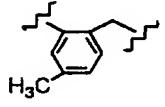
【表 4】



例示 番号	L	R	例示 番号	L	R
2-1		H	2-19		$\text{COC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{COOH}$
2-2	"	CHO	2-20	"	$\text{COCH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$
2-3	"	$\text{CONH}_2$	2-21	"	$\text{COCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{COOH}$
2-4	"	$\text{C}(=\text{O})\text{COOH}$	2-22	"	$\text{COCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$
2-5	"	$\text{COCH}_2\text{OH}$	2-23	"	$\text{COCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
2-6	"	$\text{COCH}_2\text{NH}_2$	2-24	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$
2-7	"	$\text{COCH}_2\text{COOH}$	2-25	"	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
2-8	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	2-26		H
2-9	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	2-27	"	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
2-10	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$	2-28		H
2-11	"	$\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$	2-29	"	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
2-12	"	$\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$	2-30		H
2-13	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	2-31	"	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
2-14	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	2-32		H
2-15	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$	2-33	"	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
2-16	"	$\text{COC}(\text{CH}_3)_2\text{COOH}$	2-34		H
2-17	"	$\text{COC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$	2-35	"	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
2-18	"	$\text{COC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	2-36		H
			2-37	"	$\text{COCH}_2\text{COOH}$

【 0 1 0 3 】

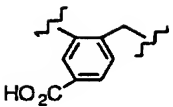
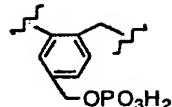
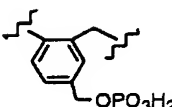
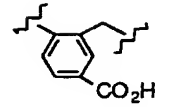
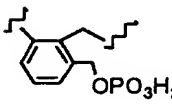
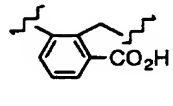
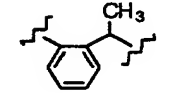
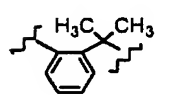
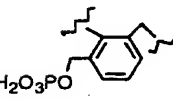
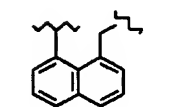
【表 5】

2-38		$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$	2-55		H
2-39	//	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$	2-56	//	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
2-40	//	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$	2-57		H
2-41		H	2-58	//	$\text{COCH}_2\text{COOH}$
2-42	//	$\text{COCH}_2\text{COOH}$	2-59	//	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
2-43	//	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$	2-60	//	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
2-44	//	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$	2-61	//	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
2-45	//	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$	2-62		H
2-46		H	2-63	//	$\text{COCH}_2\text{COOH}$
2-47	//	$\text{COCH}_2\text{COOH}$	2-64	//	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
2-48	//	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$	2-65	//	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
2-49	//	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$	2-66	//	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
2-50	//	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$	2-67		H
2-51		H	2-68	//	$\text{COCH}_3$
2-52	//	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$	2-69	//	$\text{COCH}_2\text{COOH}$
2-53		H	2-70	//	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
2-54	//	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$			

【 0 1 0 4 】

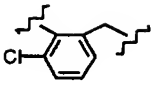
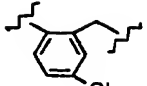
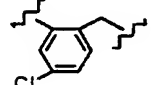
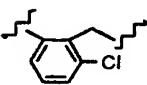


【表 6】

2-71		H	2-86		H
2-72	"	COCH <sub>3</sub>	2-87	"	COCH <sub>3</sub>
2-73	"	COCH <sub>2</sub> COOH	2-88	"	COCH <sub>2</sub> COOH
2-74	"	P(=O)(OH) <sub>2</sub>	2-89		H
2-75		H	2-90	"	COCH <sub>3</sub>
2-76	"	COCH <sub>3</sub>	2-91	"	COCH <sub>2</sub> COOH
2-77	"	COCH <sub>2</sub> COOH	2-92		H
2-78	"	P(=O)(OH) <sub>2</sub>	2-93	"	COCH <sub>3</sub>
2-79		H	2-94	"	COCH <sub>2</sub> COOH
2-80	"	COCH <sub>3</sub>	2-95		H
2-81	"	COCH <sub>2</sub> COOH	2-96	"	P(=O)(OH) <sub>2</sub>
2-82	"	P(=O)(OH) <sub>2</sub>	2-97		H
2-83		H	2-98	"	P(=O)(OH) <sub>2</sub>
2-84	"	COCH <sub>3</sub>	2-99		H
2-85	"	COCH <sub>2</sub> COOH	2-100	"	P(=O)(OH) <sub>2</sub>

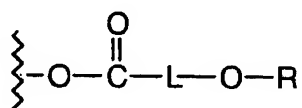
【 0 1 0 5 】


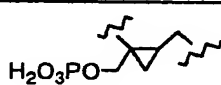
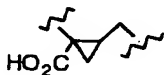
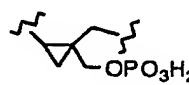

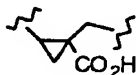
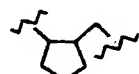
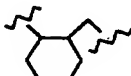
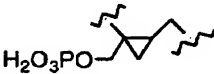
【表 7】

2-101		H	2-105		H
2-102	//	P(=O)(OH) <sub>2</sub>	2-106	//	P(=O)(OH) <sub>2</sub>
2-103		H	2-107		H
2-104	//	P(=O)(OH) <sub>2</sub>	2-108	//	P(=O)(OH) <sub>2</sub>

【0 1 0 6】

【表 8】



例示 番号	L	R	例示 番号	L	R
3-1		H	3-12		COCH <sub>3</sub>
3-2	//	P(=O)(OH) <sub>2</sub>	3-13	//	COCH <sub>2</sub> COOH
3-3		H	3-14		H
3-4	//	COCH <sub>3</sub>	3-15	//	COCH <sub>3</sub>
3-5	//	COCH <sub>2</sub> COOH	3-16	//	COCH <sub>2</sub> COOH
3-6	//	P(=O)(OH) <sub>2</sub>	3-17		H
3-7		H	3-18	//	P(=O)(OH) <sub>2</sub>
3-8	//	COCH <sub>3</sub>	3-19		H
3-9	//	COCH <sub>2</sub> COOH	3-20	//	P(=O)(OH) <sub>2</sub>
3-10	//	P(=O)(OH) <sub>2</sub>	3-21		H
3-11		H	3-22	//	P(=O)(OH) <sub>2</sub>

【0 1 0 7】

上の表において、好適な基は、例示番号

1-1, 1-6, 1-7, 1-9, 1-10, 1-11, 1-12, 1-14, 1-15, 1-20, 1-21, 1-22, 1-23, 1-24, 1-25, 1-30, 1-35, 1-40, 1-42, 1-43, 1-44, 1-45, 1-46, 1-47, 1-52, 1-57, 1-61, 1-65, 1-69, 1-70, 1-75, 1-76, 1-78, 1-79, 1-80, 1-81, 1-83, 1-84, 1-89, 1-90, 1-91, 1-92, 1-93, 1-94, 1-99, 1-103, 2-1, 2-6, 2-7, 2-9, 2-10, 2-11, 2-12, 2-14, 2-15, 2-20, 2-21, 2-22, 2-23, 2-24, 2-25, 2-29, 2-31, 2-33, 2-35, 2-40, 2-45, 2-50, 2-61, 2-66, 2-72, 2-73, 2-74, 2-76, 2-77, 2-78, 2-80, 2-81, 2-82, 2-87, 2-88, 2-90, 2-91, 2-93, 2-94, 2-98, 2-100, 3-2, 3-4, 3-5, 3-6, 3-8, 3-9, 3-10, 3-12, 3-13, 3-15, 3-16, 3-18, 3-20, 又は3-22である。

【 0 1 0 8 】

更に好適な基は、例示番号

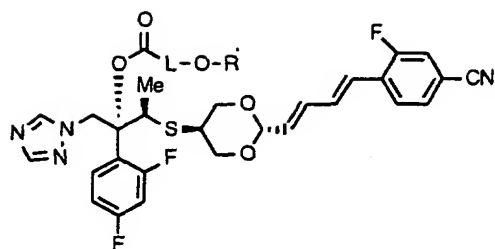
1-7, 1-10, 1-15, 1-25, 1-30, 1-35, 1-40, 1-42, 1-47, 1-76, 1-79, 1-84, 1-94, 2-7, 2-10, 2-15, 2-25, 2-29, 2-31, 2-33, 2-35, 2-40, 2-45, 2-50, 2-61, 2-66, 2-87, 2-90, 2-100, 3-4, 3-6, 3-10, 又は3-12である。

【 0 1 0 9 】

本発明に係るトリアゾール化合物として、例えば、次に掲げる第9表乃至第13表に記載する化合物を挙げることができるが、本発明の化合物はこれらに限定されるものではない。

【 0 1 1 0 】

【表 9】



例示番号	L	R
4-1	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
4-2	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	COCH <sub>3</sub>
4-3	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	COCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
4-4	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	COCH <sub>2</sub> COOH
4-5	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
4-6	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH
4-7	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	COCH(CH <sub>3</sub> )NH <sub>2</sub>
4-8	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	COCH(CH <sub>3</sub> )COOH
4-9	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
4-10	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH
4-11	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	COCH(NH <sub>2</sub> )COOH
4-12	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	COCH(NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> COOH
4-13	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	COCH <sub>2</sub> CH(NH <sub>2</sub> )COOH
4-14	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	COCH(NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH
4-15	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(NH <sub>2</sub> )COOH
4-16	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	P(=O)(OH) <sub>2</sub>
4-17	CF <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	P(=O)(OH) <sub>2</sub>
4-18	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	P(=O)(OH) <sub>2</sub>
4-19	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	P(=O)(OH) <sub>2</sub>
4-20	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(COOH)	COCH <sub>3</sub>
4-21	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(COOH)	COCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
4-22	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(COOH)	COCH <sub>2</sub> COOH
4-23	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(COOH)	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH
4-24	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(COOH)	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH
4-25	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(COOH)	P(=O)(OH) <sub>2</sub>
4-26	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	P(=O)(OH) <sub>2</sub>
4-27	CF <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	P(=O)(OH) <sub>2</sub>
4-28	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	P(=O)(OH) <sub>2</sub>
4-29	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	P(=O)(OH) <sub>2</sub>
4-30	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	P(=O)(OH) <sub>2</sub>

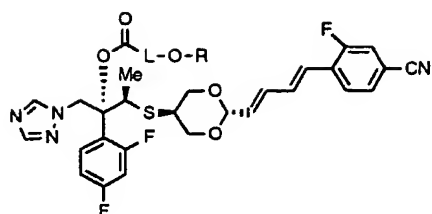
【 0 1 1 1 】

【表 1 0】

4-31	$\text{OCH}_2\text{CH}_2$	H
4-32	$\text{OCH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{NH}_2$
4-33	$\text{OCH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{COOH}$
4-34	$\text{OCH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
4-35	$\text{OCH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
4-36	$\text{OCH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$
4-37	$\text{OCH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$
4-38	$\text{OCH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
4-39	$\text{OCH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
4-40	$\text{OCH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$
4-41	$\text{OCH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{COOH}$
4-42	$\text{OCH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$
4-43	$\text{OCH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
4-44	$\text{OCH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$
4-45	$\text{OCH}_2\text{CH}_2$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
4-46	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
4-47	$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
4-48	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2)$	H
4-49	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2)$	$\text{COCH}_3$
4-50	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2)$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$

【 0 1 1 2 】

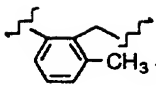
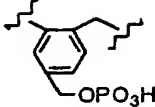
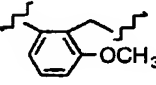
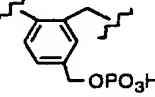
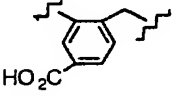
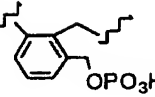
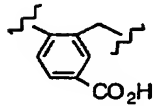
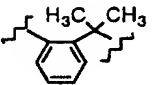
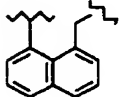
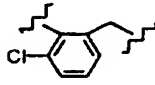
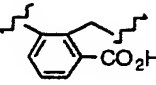
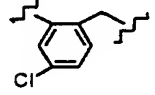
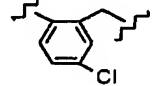
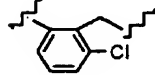
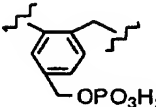
【表 1 1】



例示 番号	L	R	例示 番号	L	R
5-1		H	5-12		$\text{COCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$
5-2	"	$\text{COCH}_2\text{NH}_2$	5-13	"	$\text{COCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
5-3	"	$\text{COCH}_2\text{COOH}$	5-14	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$
5-4	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	5-15	"	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
5-5	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$	5-16		$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
5-6	"	$\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$	5-17		$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
5-7	"	$\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$	5-18		$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
5-8	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	5-19		$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
5-9	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$	5-20		$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
5-10	"	$\text{COCH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$	5-21		$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
5-11	"	$\text{COCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{COOH}$	5-22		$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$

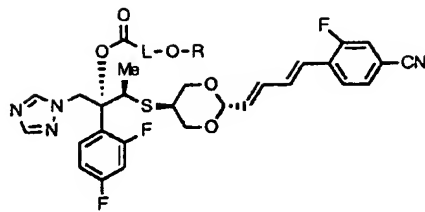
【 0 1 1 3 】

【表 1 2】

5-23		$P(=O)(OH)_2$	5-35		$COCH_2COOH$
5-24		$P(=O)(OH)_2$	5-36		$COCH_3$
5-25		$COCH_3$	5-37	//	$COCH_2COOH$
5-26	//	$COCH_2COOH$	5-38		$COCH_3$
5-27	//	$P(=O)(OH)_2$	5-39	//	$COCH_2COOH$
5-28		$COCH_3$	5-40		$P(=O)(OH)_2$
5-29	//	$COCH_2COOH$	5-41		$P(=O)(OH)_2$
5-30	//	$P(=O)(OH)_2$	5-42		$P(=O)(OH)_2$
5-31		$COCH_3$	5-43		$P(=O)(OH)_2$
5-32	//	$COCH_2COOH$	5-44		$P(=O)(OH)_2$
5-33	//	$P(=O)(OH)_2$	5-45		$P(=O)(OH)_2$
5-34		$COCH_3$			

【 0 1 1 4 】

【表 1 3】



例示 番号	L	R	例示 番号	L	R
6-1		P(=O)(OH) <sub>2</sub>	6-8		COCH <sub>3</sub>
6-2		COCH <sub>3</sub>	6-9	//	COCH <sub>2</sub> COOH
6-3	//	COCH <sub>2</sub> COOH	6-10		COCH <sub>3</sub>
6-4	//	P(=O)(OH) <sub>2</sub>	6-11	//	COCH <sub>2</sub> COOH
6-5		COCH <sub>3</sub>	6-12		P(=O)(OH) <sub>2</sub>
6-6	//	COCH <sub>2</sub> COOH	6-13		P(=O)(OH) <sub>2</sub>
6-7	//	P(=O)(OH) <sub>2</sub>	6-14		P(=O)(OH) <sub>2</sub>

## 【 0 1 1 5 】

上の表において、好適な化合物は、例示番号

4-3, 4-4, 4-5, 4-9, 4-15, 4-16, 4-17, 4-18, 4-19, 4-24, 4-32, 4-33, 4-34, 4-38, 4-44, 4-45, 5-2, 5-3, 5-5, 5-8, 5-9, 5-15, 5-16, 5-17, 5-18, 5-19, 5-20, 5-21, 5-22, 5-23, 5-24, 5-34, 5-36, 5-41, 6-2, 6-4, 6-7, 6-8又はそれらの薬理上許容される塩である。

## 【 0 1 1 6 】

本発明に係る化合物として、好適には

ジヒドロゲン=4-[(1R,2R)-2-[[トランス-2-[(1E,3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1,3-ブタジエニル]-1,3-ジオキサン-5-イル]チオ]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロポキシ]-4-オキソブチル=ホスファート(例示番号4-16)、



ジヒドロゲン=4-[(1R,2R)-2-[[トランス-2-[(1E,3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1,3-ブタジエニル]-1,3-ジオキサン-5-イル]チオ]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロポキシ]-2,2-ジメチル-4-オキソブチル=ホスファート (例示番号4-19) 、

ジヒドロゲン=2-[[[(1R,2R)-2-[[トランス-2-[(1E,3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1,3-ブタジエニル]-1,3-ジオキサン-5-イル]チオ]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロポキシ]カルボニル]ベンジル=ホスファート (例示番号5-15) 、

ジヒドロゲン=4-シアノ-2-[[[(1R,2R)-2-[[トランス-2-[(1E,3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1,3-ブタジエニル]-1,3-ジオキサン-5-イル]チオ]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロポキシ]カルボニル]ベンジル=ホスファート (例示番号5-16) 、

ジヒドロゲン=2-[[[(1R,2R)-2-[[トランス-2-[(1E,3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1,3-ブタジエニル]-1,3-ジオキサン-5-イル]チオ]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロポキシ]カルボニル]-4-フルオロベンジル=ホスファート (例示番号5-20) 、

ジヒドロゲン=2-[[[(1R,2R)-2-[[トランス-2-[(1E,3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1,3-ブタジエニル]-1,3-ジオキサン-5-イル]チオ]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロポキシ]カルボニル]-5-フルオロベンジル=ホスファート (例示番号5-21) 、

ジヒドロゲン=2-[[[(1R,2R)-2-[[トランス-2-[(1E,3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1,3-ブタジエニル]-1,3-ジオキサン-5-イル]チオ]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロポキシ]カルボニル]-6-フルオロベンジル=ホスファート (例示番号5-22) 、

ジヒドロゲン=2-[[[(1R,2R)-2-[[トランス-2-[(1E,3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1,3-ブタジエニル]-1,3-ジオキサン-5-イル]チオ]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロポキシ]カルボニル]-6-メチルベンジル=ホスファート (例示番号5-23) 、

ジヒドロゲン=[8-[[[(1R,2R)-2-[[トランス-2-[(1E,3E)-4-(4-シアノ-2-フル

オロフェニル)-1,3-ブタジエニル]-1,3-ジオキサン-5-イル]チオ]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロポキシ]カルボニル]-1-ナフチル]メチル=ホスファート(例示番号5-41)、

ジソジウム=2-[[(1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエニル]-1, 3-ジオキサン-5-イル]チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロポキシ]カルボニル]-6-メトキシベンジル=ホスファート(例示番号5-24)、

ジヒドロゲン=[8-[[[(1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエニル]-1, 3-ジオキサン-5-イル]チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロポキシ]カルボニル]-1-ナフチル]メチル=ホスファート(例示番号5-41)、

ジソジウム=6-クロロ-2-[[[(1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエニル]-1, 3-ジオキサン-5-イル]チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロポキシ]カルボニル]ベンジル=ホスファート(例示番号5-45)、又はこれらの薬理上許容される塩である。

【0117】

#### 【発明の実施の形態】

本発明の一般式(I)を有する化合物は、以下の方法に従って製造することができる。

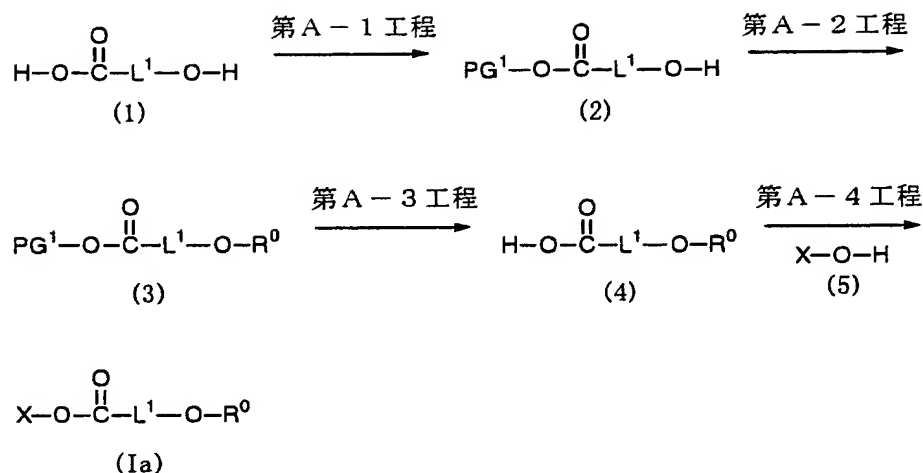
【0118】

#### 【A法】

A法は、本発明の一般式(I)を有する化合物のうち、LがC<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン基、-(隣接置換C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール)CH<sub>2</sub>-基、又は-(隣接置換C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル)CH<sub>2</sub>-基を示し、RがC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイル基、又は-P(O)(OH)<sub>2</sub>基を示す化合物(Ia)を製造する方法であり、下記の反応式で示される。

【0119】

【化30】



【0120】

上記反応式において、Xは前述と同意義を示し、 $\text{L}^1$ は前述のLと同意義（但し、Lが $-\text{O}-(\text{C}_2-\text{C}_3\text{アルキレン})$ 基（置換分 $\alpha$ を1乃至3個有していてもよい。）である場合を除く。）を示し、 $\text{R}^0$ は前述のRと同意義（但し、Rが水素原子である場合を除く）を示し、 $\text{PG}^1$ はカルボキシル基の保護基を示す。

【0121】

ここで、保護基 $\text{PG}^1$ とは、有機合成化学でカルボン酸類の保護に一般的に用いられるエステル性の保護基を示し（例えば、T. W. Greeneら、Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition, John Wiley & Sons, Inc. (1991年)参照）、そのような保護基の種類としては、化合物(2)のアルコール性水酸基部分に基 $\text{R}^0$ を導入しようとする第A-2工程で反応せず、該保護基を除去しようとする第A-3工程において基 $\text{R}^0$ を損なうことなく除去を行うことができる保護基であれば特に限定はなく、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、1-エチルプロピル、1,1-ジメチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、メトキシメチル、メチルチオメチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル、カルバモイルメチル、N-フタルイミドメチル、トリクロロ

エチル、クロロエチル、クロロブチル、クロロペンチル、2-(トリメチルシリル)エチル、メチルチオエチル、2-(ジフェニルホスフィノ)エチル、2-(p-ニトロスルフェニル)エチル、2-(p-トルエンスルホニル)エチルのような置換されてもよい $C_1-C_{10}$ アルキル基；アリル、シンナミル、3-ブテン-1-イル基のような置換されてもよい $C_3-C_{10}$ アルケニル基；シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、メチルシクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル基のような置換されてもよい $C_3-C_{10}$ シクロアルキル基；シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル、シクロオクチルメチル、シクロノニルメチル、シクロデシルメチル、(シクロプロピル)エチル、(シクロブチル)エチル、(シクロペンチル)エチル、(シクロヘキシル)エチル、(シクロヘプチル)エチル、(シクロオクチル)エチル基のような置換されてもよい $C_4-C_{10}$ シクロアルキルアルキル基；フェニル、トリル、ナフチル基のような置換されてもよい $C_6-C_{10}$ アリール基；テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、ピリジル基のような置換されてもよい複素環基；ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、1-メチル-1-フェニルエチル、ベンズヒドリル、トリチル、フルオレニル、フルオレニルメチル、9-アントリルメチル、トリメチルベンジル、ブromoベンジル、ニトロベンジル、メトキシベンジル、ジメトキシベンジル基のような置換されてもよい $C_7-C_{19}$ アラルキル基；(1,3-ジチアン-2-イル)メチル、ピリジルメチル、2-(2'-ピリジル)エチル基のような複素環基で置換された $C_1-C_4$ アルキル基；ベンジロキシメチル、フェネチロキシメチル、ナフチルメチロキシメチル基のような( $C_7-C_{11}$ アラルキル)オキシメチル基；フェナシル基のような(置換)アリールカルボニルメチル基；アセトキシメチル、1-(アセトキシ)エチル、ピバロイルオキシメチル基のような置換されてもよい1-(アシロキシ)メチル基；及びトリメチルシリル、トリエチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、トリイソプロピルシリル、イソプロピルジメチルシリル、フェニルジメチルシリル、t-ブチルジフェニルシリル、ジ(t-ブチル)メチルシリル基のような $C_1-C_6$ アルキル又はフェニルで置換されたシリル基を挙げることができる。

【 0 1 2 2 】

このうち好適には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*t*-ブチル、メトキシメチル、メチルチオメチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル、トリクロロエチル、クロロエチル、2-(トリメチルシリル)エチル、アリル、シクロヘキシル、フェニル、ベンジル、ベンズヒドリル、トリチル、フルオレニル、フルオレニルメチル、ブromoベンジル、ニトロベンジル、メトキシベンジル、ベンジルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル、トリメチルシリル、トリエチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、トリイソプロピルシリル、イソプロピルジメチルシリル、フェニルジメチルシリル、*t*-ブチルジフェニルシリル又はジ(*t*-ブチル)メチルシリル基であり、更に好適には、メチル、エチル、*t*-ブチル、メトキシメチル、メチルチオメチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル、トリクロロエチル、クロロエチル、アリル、フェニル、ベンジル、ベンズヒドリル、トリチル、ニトロベンジル、メトキシベンジル、ベンジルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル、トリエチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、トリイソプロピルシリル、イソプロピルジメチルシリル又は*t*-ブチルジフェニルシリル基であり、更に好適には、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル、ベンジル、4-メトキシベンジル、ベンズヒドリル又はピバロイルオキシメチル基であり、最適には4-メトキシベンジル基である。

## 【 0 1 2 3 】

本法は、まずヒドロキシカルボン酸化合物(1)のカルボキシル基を保護してその被保護化合物(2)に導き(第A-1工程)、次に化合物(2)にR<sup>0</sup>基を導入して化合物(3)に導き(第A-2工程)、次に化合物(3)を脱保護してカルボン酸化合物(4)に導き(第A-3工程)、最後にカルボン酸化合物(4)をアルコール化合物(5)とエステル化して化合物(Ia)を製造する(第A-4工程)方法である。尚、ヒドロキシカルボン酸化合物(1)のカルボキシル基を保護することなくアルコール部分をエステル化して、化合物(4)を直接製造することもできる。

## 【 0 1 2 4 】

以下、各工程について詳細に説明する。

## 【 0 1 2 5 】

第A-1工程は、ヒドロキシカルボン酸化合物(1)のカルボキシル基を必要に

応じて保護して化合物(2)を製造する工程である。

【0126】

原料のヒドロキシカルボン酸化合物(1)は、市販のものを用いることができるが、市販のものが無い場合には後述のF法又は当業者自明の方法により製造することができる。

【0127】

本工程は、有機合成化学で一般に用いられる、カルボキシル基の保護反応によって達成される(例えば、T. W. Greeneら, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd Edition, John Wiley & Sons, Inc.(1991年)参照)。例えば、以下の方法1及び方法2により行うことができる。

(方法1)

化合物(1)を、溶媒中、塩基性条件下、アルキル化剤と反応させることにより、保護された化合物(2)を製造することができる。

【0128】

アルキル化剤は式 $PG^1-Z^1$ (式中、 $PG^1$ は前述と同意義を示し、 $Z^1$ はハロゲン原子またはそれに代わる脱離基を示す。)で表される化合物であり、例えば、塩化物、臭化物、ヨウ化物等のハロゲン化物類；及びメタンスルホン酸エステル、トリフルオロメタンスルホン酸エステル、トルエンスルホン酸エステル等のスルホン酸エステル類等を挙げることができる。このうち好適には、ハロゲン化物類である。

【0129】

溶媒としては、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類；ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；アセトン、2-ブタノン等のケトン類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；アセトニトリル等のニトリル類；及び、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類等が挙げられ、好適にはアミド類(特にN,N-ジメチルホルムアミド)である。

【0130】

塩基としては、有機合成化学で用いられる塩基であれば特に限定はなく、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩；トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ピリジン、ルチジン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン、ジアザビスクロウンデセン、ジアザビスクロノネン等の有機アミン類；及びナトリウムメトキシド等のアルカリ金属アルコラートが挙げられ、好適にはアルカリ金属水酸化物（特に水酸化ナトリウム）又はアルカリ金属炭酸塩（特に炭酸ナトリウム）である。

## 【 0 1 3 1 】

反応温度は、通常 8 0 ℃ 乃至 1 0 0 ℃ であり、反応時間は、主に保護基の種類によって異なるが、通常 5 分乃至 3 時間（好適には 1 5 分乃至 1 時間）である。

## （方法 2）

化合物(1)を、溶媒中、ジアゾ化合物と反応させることによって、保護された化合物(2)を製造することができる。

## 【 0 1 3 2 】

ジアゾ化合物としては、例えば、ジアゾメタン、トリメチルシリルジアゾメタン又はジフェニルジアゾメタン等が挙げられ、好適にはジフェニルジアゾメタンである。

## 【 0 1 3 3 】

溶媒としては、ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；アセトン、2-ブタノン等のケトン類；酢酸エチル等のエステル類；メタノール、エタノール等のアルコール類；及び、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類等が挙げられ、好適にはエーテル類（特にテトラヒドロフラン）である。

## 【 0 1 3 4 】

反応温度は、通常 0 ℃ 乃至溶媒の沸点の範囲（好適には 0 ℃ 乃至室温）であり、反応時間は、主にジアゾ化合物の種類によって異なるが、通常 0. 5 乃至 2 4 時間（好適には 0. 5 乃至 6 時間）である。

## 【0135】

反応終了後、化合物(2)は通常の方法により反応混合物から採取できる。例えば、中和後、反応混合液又は反応混合液の溶剤を留去して得られる残渣に水と混合しない有機溶剤を加え、水洗し、溶剤を留去して得られる。

## 【0136】

得られた化合物(2)は、必要ならば常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製することができる。

## 【0137】

第A-2工程は、化合物(2)のアルコール性水酸基に $R^0$ 基を導入して化合物(3)を製造する工程であり、当業者自明の方法により達成される。例えば、化合物(2)を、溶媒中、通常塩基の存在下、反応性アルカノイル又は反応性ホスホリル誘導体と反応させることにより達成される。

## 【0138】

ここで反応性アルカノイル誘導体とは、 $R^2-Z^2$ で表される化合物(式中、 $R^2$ は、 $R^0$ のうち $C_1-C_6$ アルカノイル基を示し、 $Z^2$ は脱離基を示す。当該脱離基としては、例えば、塩素原子、臭素原子のようなハロゲン原子類；シアノ基；式 $O-R^2$ を有する基、ピバロイルオキシ基のようなアシルオキシ基類；メタンスルホニルオキシ基、トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基のようなスルホニルオキシ基類を挙げることができる。)を示し、式 $R^2-OH$ を有するカルボン酸化合物から当業者自明の方法で製造することができる。例えば、 $Z^2$ が塩素原子である場合、ジクロロメタン中 $R^2-OH$ に塩化オキサリルを作用させることにより得られる。

## 【0139】

また、反応性ホスホリル誘導体とは、 $(PG^2O)(PG^3O)P(=O)-Z^3$ で表される化合物(式中、 $PG^2$ 及び $PG^3$ は保護基を示し、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_1-C_6$ アルキル基；アリル、2-メチルアリル、2-ブテニル、2-プロペニル、プレニル等の $C_1-C_6$ アルケニル基；フェニル、メトキシフェニル、トリル、ナフチル等の $C_6-C_{10}$ アリール基( $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、及びハロゲン原子を1乃至3個有し



てもよい) ; ベンジル、メトキシベンジル、ナフチルメチル等の $C_7-C_{11}$ アラルキル基 (そのアリール部分に $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、及びハロゲン原子を1乃至3個有してもよい) ; 又は $PG^2$ と $PG^3$ が一緒になってエチレン、トリメチレン、テトラメチレン等の $C_2-C_6$ アルキレン基を挙げることができる。 $Z^3$ は脱離基を示し、例えば、塩素原子、臭素原子のようなハロゲン原子類 ; シアノ基 ; 式 $-O-R^2$ を有する基、ピバロイルオキシ基のようなアシルオキシ基類 ; メタンスルホニルオキシ基、トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基のようなスルホニルオキシ基類を挙げることができる。) を示し、式 $PG^2-OH$ 及び $PG^3-OH$ で表されるアルコール化合物 ( $PG^2$ と $PG^3$ が一緒になって $C_2-C_6$ アルキレン基を示す場合には、式 $HO-(C_2-C_6$ アルキレン基) $-OH$ で表される2価アルコール化合物) から当業者自明の方法で製造することができる。

## 【 0 1 4 0 】

用いられる反応性アルカノイル又は反応性ホスホリル誘導体の量は、化合物(1)に対して通常1乃至3モル当量である。

## 【 0 1 4 1 】

用いられる溶媒としては、例えばヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類 ; ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類 ; ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類 ; ピリジン、ピコリン、ルチジン等の含窒素複素芳香族化合物類 ; 酢酸エチル等のエステル類 ; アセトン、2-ブタノン等のケトン類 ; N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類を挙げることができる。

## 【 0 1 4 2 】

用いられる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン等のアミン類 ; ピリジン、ピコリン、ルチジン、N,N-ジメチルアミノピリジン等の含窒素複素芳香族化合物類を挙げることができる。用いられる塩基の量は、化合物(2)に対して通常1乃至5モル当量であるが、溶媒としてピリジン、ピコリン、ルチジン等の塩基性化合物を用いる場合には、塩基を加えなくても良い。

## 【 0 1 4 3 】

反応温度は、通常  $-10^{\circ}\text{C}$  乃至溶媒の沸点の範囲内であり、好適には  $0^{\circ}\text{C}$  乃至室温である。

## 【 0 1 4 4 】

反応時間は、主に反応温度により異なるが、通常 0.5 乃至 24 時間の範囲内であり、好適には 1 乃至 5 時間である。

## 【 0 1 4 5 】

尚、化合物(2)を反応性ホスホリル誘導体でエステル化させて化合物(3)を得ようとする場合には、当業者自明の方法により、反応性ホスホリル誘導体のかわりに、まず、反応性ホスフィニル誘導体を用いてエステル化し、次に、得られた3価のリン酸エステル化合物を酸化することによっても行うことができる。

## 【 0 1 4 6 】

ここで反応性ホスフィニル誘導体とは、 $(\text{PG}^2\text{O})(\text{PG}^3\text{O})\text{P}-\text{Z}^3$ で表される化合物（但し  $\text{PG}^2$  及び  $\text{PG}^3$  は前述と同意義の保護基であり、 $\text{Z}^3$  は前述と同意義の脱離基である。）を示し、式  $\text{PG}^2-\text{OH}$  及び  $\text{PG}^3-\text{OH}$  で表されるアルコール化合物（ $\text{PG}^2$  と  $\text{PG}^3$  が一緒になって  $\text{C}_2-\text{C}_6$  アルキレン基を示す場合には、式  $\text{HO}-(\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ アルキレン基})-\text{OH}$  で表される2価アルコール化合物）から当業者自明の方法で製造することができる。

## 【 0 1 4 7 】

3 価のリン酸エステル化合物を化合物(3)へと酸化するのに用いられる酸化剤としては、有機合成化学で3価のリン酸化合物のリン原子を酸化するのに用いられるものであれば特に限定はなく、例えばヨウ素のようなハロゲン類；酸素分子；*t*-ブチルヒドロペルオキシド、過酸化水素のような過酸化物類；過酢酸、トリフルオロ過酢酸、*m*-クロロ過安息香酸等の過酸類；及び、次亜塩素酸塩、亜塩素酸塩、塩素酸塩、過塩素酸塩等のハロゲン酸塩類等が挙げられ、このうち好適には過酸化物類（特に *t*-ブチルヒドロペルオキシド）が挙げられる。

## 【 0 1 4 8 】

エステル化又は酸化反応終了後、化合物(3)は通常の方法により反応混合物から採取できる。例えば反応混合液又は反応混合液の溶剤を留去して得られる残査

に水と混合しない有機溶剤を加え、水洗し、溶剤を留去して得られる。

【 0 1 4 9 】

得られた化合物(3)は、必要ならば常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製することができる。

【 0 1 5 0 】

第 A - 3 工程は、化合物(3)の保護基を除去してカルボン酸化合物(4)を製造する工程であり、有機合成化学で一般に用いられる、カルボキシル基の脱保護反応によって達成される(例えば、T. W. Greeneら、Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition, John Wiley & Sons, Inc.(1991年)参照)。

【 0 1 5 1 】

例えば、化合物(3)中の PG<sup>1</sup>がメトキシベンジル又はジメトキシベンジル基である場合には、化合物(3)を、溶媒中または無溶媒で酸で処理することによって、カルボン酸化合物(4)が得られる。

【 0 1 5 2 】

使用される溶媒としては、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、又はアニソールのようなエーテル類が挙げられ、このうち好適には炭化水素類(特にトルエン)である。

【 0 1 5 3 】

酸としては、例えば、塩酸、硫酸等の鉱酸類；トリフルオロ酢酸のようなカルボン酸類；トリフルオロメタンスルホン酸のようなスルホン酸類が挙げられ、このうち好適にはカルボン酸類(特にトリフルオロ酢酸)である。使用される酸の量は、その酸の種類や用いる溶媒の種類によって異なり特に限定はないが、例えばトリフルオロ酢酸の場合、化合物(3)に対して通常5モル当量乃至溶媒量用いる。好適には、用いる溶媒に対して10分の1乃至2分の1量用いる。

【 0 1 5 4 】

酸処理の反応温度は、主に使用される溶媒により異なるが、通常0℃乃至室温であり、反応時間は、主に除去しようとしている保護基の種類及び用いる酸の種類と量によって異なるが、例えば保護基がメトキシベンジル基で酸としてトリフ

ルオロ酢酸を溶媒の4分の1量用いた場合、通常0.1乃至24時間（好適には0.1乃至2時間）である。

## 【0155】

反応終了後、化合物(4)は通常の方法により反応混合物から採取できる。例えば、反応混合液又は反応混合液の溶剤を留去して得られる残渣に水と混合しない有機溶剤を加え、水洗し、溶剤を留去して得られる。

## 【0156】

得られた化合物(4)は、必要ならば常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製することができる。

## 【0157】

尚、化合物(4)は、第A-1工程乃至A-3工程を経ることなく化合物(1)のアルコール性水酸基に $R^0$ 基を直接導入することによっても得られる。この場合、好適には、化合物(1)に、第A-2工程と同様な反応条件を作用させる方法が用いられる。

## 【0158】

また、化合物(4)は、後述するG法及びH法によっても得ることができる。

## 【0159】

第A-4工程は、化合物(4)にアルコール化合物(5)を作用させ、エステル化することにより本発明の化合物(Ia)を製造する工程であり、当業者自明の方法により化合物(4)をまずその反応性誘導体に導いた後、溶媒中、塩基の存在下、アルコール化合物(5)と反応させることにより達成される。

## 【0160】

ここで、化合物(4)の反応性誘導体とは、式 $Z^2-C(=O)-L^1-O-R^0$ を有する化合物を示し、式 $HO-C(=O)-L^1-O-R^0$ を有する化合物(4)から当業者自明の方法で製造することができる。ここで $R^0$ 及び $Z^2$ は前述と同意義である。用いられる反応性誘導体の量は、式 $X-OH$ を有するアルコール化合物に対して通常1乃至3モル当量である。

## 【0161】

アルコール化合物(5)は、例えば、特開平8-333350号公報、特開平10-279567

号公報、特開平11-80135号公報、特開昭62-14766号公報、特開平8-53426号公報、特許第2625584号公報、特開平9-183769号公報及び特開平11-240871号公報に記載された方法又はそれに準ずる方法により製造することができる。

## 【 0 1 6 2 】

エステル化に用いられる塩基としては、アルコール化合物(5)からそのアルコール性活性プロトンを取ることができるものであれば特に限定はなく、例えば、トリエチルアミン等の有機アミン類；ピリジン等の含窒素芳香族化合物類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物；ブチルリチウム、フェニルリチウム等の有機リチウム類が挙げられ、このうち好適には金属水素化物（特に水素化ナトリウム）である。

## 【 0 1 6 3 】

塩基は、化合物(5)に対して通常0.9乃至3.5モル当量用いることができ、好適には1乃至2モル当量である。

## 【 0 1 6 4 】

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されない。そのような溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類；ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエンのような炭化水素類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；N,N-ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルホスホロアミドのようなアミド類を挙げることができる。このうち好適にはエーテル類（特にテトラヒドロフラン）及びアミド類（特にN,N-ジメチルホルムアミド）である。

## 【 0 1 6 5 】

縮合の反応温度は、主に用いる試薬によって異なるが、通常-78℃乃至室温であり、好適には、0℃乃至室温である。

## 【 0 1 6 6 】

反応時間は、主に反応温度や溶媒により異なるが、通常30分乃至24時間、好適には30分乃至5時間である。

## 【 0 1 6 7 】

反応終了後、化合物(Ia)は通常の方法により反応混合物から採取できる。例え

ば反応混合液又は反応混合液の溶剤を留去して得られる残査に水と混合しない有機溶剤を加え、水洗し、溶剤を留去して得られる。

## 【 0 1 6 8 】

得られた化合物(Ia)は、必要ならば常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製することができる。

## 【 0 1 6 9 】

尚、リン酸の保護基であるPG<sup>2</sup>及びPG<sup>3</sup>は、第A-2工程乃至第A-4工程終了後、適時除去することができる。当該保護基の除去はその種類によって異なるが、一般に有機合成化学の分野において使用される方法によって除去される（Greene & Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition, 1991, John Wiley & Sons, Inc. 参照）。例えば、PG<sup>2</sup>及びPG<sup>3</sup>がアリル基である場合には、不活性溶媒中、求核（還元）剤及び金属触媒を作用させることにより除去される。

## 【 0 1 7 0 】

該不活性溶媒としては、例えば、水；メタノール、エタノール等のアルコール類；ヘキサン、トルエンのような炭化水素類；ジクロロメタンのようなハロゲン化炭化水素類；アセトニトリルのようなニトリル類；N,N-ジメチルホルムアミドのようなアミド類；テトラヒドロフランのようなエーテル類が挙げられ、このうち好適にはエーテル類（特にテトラヒドロフラン）、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）及び水を挙げることができる。なお、求核剤として用いるアミン類を溶媒の代わりに用いることもできる。

## 【 0 1 7 1 】

求核（還元）剤としては、ピロリジン、モルホリンのようなアミン類；ギ酸ナトリウムのようなギ酸塩類；2-エチルヘキサン酸カリウムのようなカルボン酸塩類；アセチルアセトン、ジメドンのような1,3-ジカルボニル化合物類；水素化トリブチルスズのような水素化スズ化合物類が挙げられ、このうち好適にはピロリジン又は水素化トリブチルスズである。

## 【 0 1 7 2 】

使用される求核（還元）剤は、原料化合物に対して一般に1乃至1000当量

であり、好適には、ピロリジン等のアミン類を用いる場合、原料化合物の一つの保護基に対して1乃至5モル当量（ジアリルリン酸エステルの場合2乃至10モル当量）、水素化トリブチルスズ等の水素化スズ化合物を用いる場合、原料化合物の一つの保護基に対して1乃至3モル当量（ジアリルリン酸エステルの場合2乃至6モル当量）である。

## 【0173】

金属触媒としては、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム（0価）、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム（2価）等のパラジウム錯体が挙げられる。使用される金属触媒の量は、原料化合物に対して0.0001乃至1モル当量であり、好適には0.001乃至0.05モル当量である。

## 【0174】

反応混合物には、トリフェニルホスフィン等のホスフィン化合物を加えても良い。使用されるホスフィン化合物の量は、通常、使用される金属触媒の量に対して最大5モル当量である。

## 【0175】

反応温度は、通常-20℃乃至60℃（好適には0℃乃至室温）であり、反応時間は、主に反応温度と脱保護試薬によって異なるが、通常1分間乃至6時間（好適には10分間乃至2時間）である。

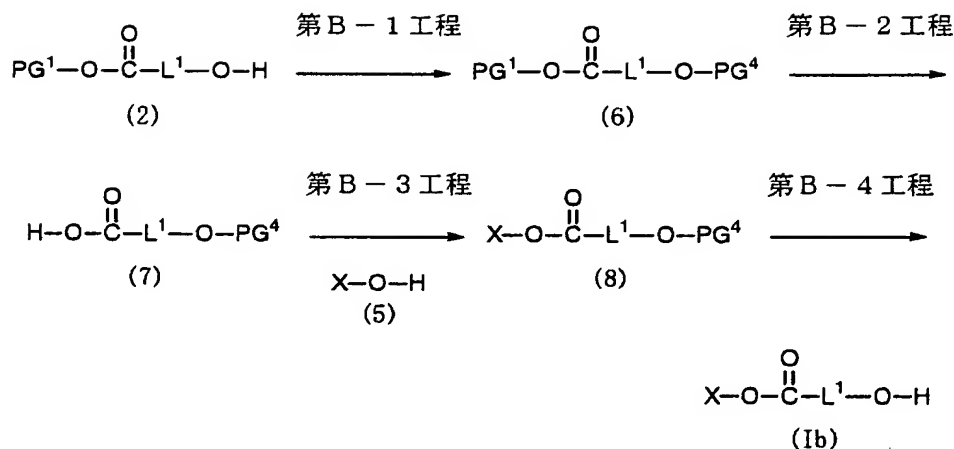
## 【0176】

## [B法]

B法は、本発明の一般式(I)を有する化合物のうち、Lが $C_3-C_4$ アルキレン基、-(隣接置換 $C_6-C_{10}$ アリール) $CH_2$ -基、又は-(隣接置換 $C_3-C_7$ シクロアルキル) $CH_2$ -基を示し、Rが水素原子である化合物(Ib)を製造する方法であり、下記の反応式で示される。

## 【0177】

【化 3 1】



【 0 1 7 8 】

上記反応式において、X、 $\text{L}^1$ 及び $\text{PG}^1$ は前述と同意義を示し、 $\text{PG}^4$ は水酸基の保護基を示す。

【 0 1 7 9 】

ここで、保護基 $\text{PG}^4$ とは、有機合成化学でアルコール類の保護に一般的に用いられる保護基を示し（例えば、T. W. Greeneら、Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition, John Wiley & Sons, Inc.(1991年)参照）、そのような保護基の種類としては、本法において化合物(6)の保護基 $\text{PG}^1$ を除去しようとする第B-2工程において反応せず、化合物(7)のカルボキシル部分をエステル化しようとする第B-3工程で反応せず、化合物(8)の他の部分を損なうことなく除去を行うことができる保護基であればよく、例えば、ホルミル、アセチル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、フルオロアセチル、ジフルオロアセチル、トリフルオロアセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ピバロイル、ヘキサノイル等の、ハロゲン原子を1乃至3個を有してもよい $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルカノイル基；ベンゾイル、クロロベンゾイル、メトキシベンゾイル、ジメトキシベンゾイル、メチルベンゾイル、ナフトイル等の、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルコキシ基又はハロゲン原子を独立に1乃至3個有してもよい（ $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ アリール）カルボニル基；トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、*t*-ブチルジフェニ



ルシリル等の、 $C_1$ - $C_6$ アルキル基又はフェニル基を独立に3個有するシリル基；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、トリクロロエトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、ブトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等の、ハロゲン原子1乃至3個を有してもよい $C_1$ - $C_6$ アルコキシカルボニル基若しくは $C_1$ - $C_6$ アルケニルオキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニル、メトキシベンジルオキシカルボニル、ジメトキシベンジルオキシカルボニル、クロロベンジルオキシカルボニル、ナフチルメチルオキシカルボニルのような、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシ基又はハロゲン原子を独立に1乃至3個有してもよい( $C_7$ - $C_{11}$ アラルキル)オキシカルボニル基が挙げられ、このうち好適には $C_1$ - $C_6$ アルケニルオキシカルボニル基（特にアリルオキシカルボニル基）、或いは $C_1$ - $C_6$ アルキル基若しくはフェニル基を独立に3個有するシリル基（特に*t*-ブチルジフェニルシリル基）である。

## 【 0 1 8 0 】

本法は、A法における合成中間体である化合物(2)の水酸基を $PG^4$ 基により保護して化合物(6)に導き（第B-1工程）、次にカルボキシ基の保護基である $PG^1$ 基を選択的に除去することにより化合物(7)に導き（第B-2工程）、次にカルボン酸化合物(7)をアルコール化合物(5)とエステル化して化合物(8)に導き（第B-3工程）、最後にアルコールの保護基 $PG^4$ の除去を行って化合物(Ib)を製造する（第B-4工程）方法である。

## 【 0 1 8 1 】

以下、各工程について詳細に説明する。

## 【 0 1 8 2 】

第B-1工程は、A法における合成中間体である化合物(2)のアルコール性水酸基部分を保護して化合物(6)を製造する工程である。

## 【 0 1 8 3 】

本工程は、有機合成化学で一般に用いられる、アルコールの保護反応によって達成される（例えば、T. W. Greeneら, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd Edition, John Wiley & Sons, Inc.(1991年)参照）。

## 【 0 1 8 4 】

例えば、化合物(2)を、溶媒中、塩基性条件下、保護試剤と反応させることにより、保護された化合物(6)を製造することができる。

## 【 0 1 8 5 】

保護試剤は式  $\text{PG}^4\text{-Z}^4$  (式中、 $\text{PG}^4$  は前述と同意義を示し、 $\text{Z}^4$  はハロゲン原子またはそれに代わる脱離基を示す。) で表される化合物であり、例えば、塩化物、臭化物、ヨウ化物等のハロゲン化物類；及びメタンスルホン酸エステル、トリフルオロメタンスルホン酸エステル、トルエンスルホン酸エステル等のスルホン酸エステル類等を挙げることができる。このうち好適には、ハロゲン化物類である。

## 【 0 1 8 6 】

溶媒としては、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類；ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；アセトン、2-ブタノン等のケトン類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；N, N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；アセトニトリル等のニトリル類；及び、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類等が挙げられ、好適にはアミド類（特にN, N-ジメチルホルムアミド）、エーテル類（特にテトラヒドロフラン）、及びハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）である。

## 【 0 1 8 7 】

塩基としては、有機合成化学で用いられる塩基であれば特に限定はなく、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩；トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ピリジン、ルチジン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン、ジアザビシクロウンデセン、ジアザビシクロノネン、イミダゾール等の有機塩基類；及び、ナトリウムメトキシド等のアルカリ金属アルコラートが挙げられ、このうち好適には有機塩基類（特に4-(ジメチルアミノ)ピリジン及びイミダゾール）が挙げられる。

## 【 0 1 8 8 】

反応温度は、通常0℃乃至溶媒の沸点の範囲（好適には0℃乃至室温）であり

、反応時間は、主に導入保護基の種類によって異なるが、通常 0.5 乃至 24 時間（好適には 0.5 乃至 6 時間）である。

## 【 0 1 8 9 】

反応終了後、化合物(6)は通常の方法により反応混合物から採取できる。例えば、中和後、反応混合液又は反応混合液の溶剤を留去して得られる残渣に水と混合しない有機溶剤を加え、水洗し、溶剤を留去して得られる。

## 【 0 1 9 0 】

得られた化合物(6)は、必要ならば常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製することができる。

## 【 0 1 9 1 】

第 B - 2 工程は、化合物(6)の保護基  $PG^1$  を除去してカルボン酸化合物(7)を製造する工程であり、第 A - 3 工程と同様にして達成される。

## 【 0 1 9 2 】

尚、化合物(7)は、第 A - 1 工程、第 B - 1 工程、及び第 B - 2 工程を経ることなく化合物(1)の水酸基を  $PG^4$  により直接保護することによっても得られる。この場合、好適には、化合物(1)に、第 B - 1 工程と同様な反応条件を作用させる方法が用いられる。

## 【 0 1 9 3 】

又、化合物(7)は、後述の G 法及び H 法によっても得られる。

## 【 0 1 9 4 】

第 B - 3 工程は、カルボン酸化合物(7)をアルコール化合物(5)とエステル化して化合物(8)を製造する工程であり、第 A - 4 工程と同様にして達成される。

## 【 0 1 9 5 】

第 B - 4 工程は、化合物(8)の水酸基の保護基である  $PG^4$  の除去を行って化合物(Ib)を製造する方法である。

## 【 0 1 9 6 】

本工程は、有機合成化学で一般に用いられる、アルコールの脱保護反応によって達成される（例えば、T. W. Greeneら、Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition, John Wiley & Sons, Inc.(1991年)参照）。

## 【 0 1 9 7 】

例えば、保護基  $PG^4$  がアリルオキシカルボニル基である場合には、不活性溶媒中、求核（還元）剤及び金属触媒を作用させることにより達成される。

## 【 0 1 9 8 】

該不活性溶媒としては、例えば、水；メタノール、エタノール等のアルコール類；ヘキサン、トルエンのような炭化水素類；ジクロロメタンのようなハロゲン化炭化水素類；アセトニトリルのようなニトリル類；N,N-ジメチルホルムアミドのようなアミド類；テトラヒドロフランのようなエーテル類が挙げられ、このうち好適にはエーテル類（特にテトラヒドロフラン）、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）を挙げることができる。

## 【 0 1 9 9 】

求核（還元）剤としては、ピロリジン、モルホリンのようなアミン類；ギ酸ナトリウムのようなギ酸塩類；2-エチルヘキサン酸カリウムのようなカルボン酸塩類；アセチルアセトン、ジメドンのような1,3-ジカルボニル化合物類；水素化トリブチルスズのような水素化スズ化合物類が挙げられ、このうち好適にはピロリジン又は水素化トリブチルスズである。

## 【 0 2 0 0 】

使用される求核（還元）剤は、化合物(8)に対して一般に1乃至1000当量であり、好適には1乃至3モル当量である。

## 【 0 2 0 1 】

金属触媒としては、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム（0価）、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム（2価）等のパラジウム錯体が挙げられる。使用される金属触媒の量は、化合物(8)に対して0.0001乃至1モル当量であり、好適には0.001乃至0.05モル当量である。

## 【 0 2 0 2 】

反応混合物には、トリフェニルホスフィン等のホスフィン化合物を加えても良い。使用されるホスフィン化合物の量は、通常、使用される金属触媒の量に対して最大5モル当量である。

## 【 0 2 0 3 】

脱アリルオキシカルボニル化の反応温度は、通常 $-20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $60^{\circ}\text{C}$ （好適には $0^{\circ}\text{C}$ 乃至室温）であり、反応時間は、主に反応温度と脱保護試薬によって異なるが、通常1分間乃至6時間（好適には10分間乃至2時間）である。

## 【0204】

また、例えば、保護基 $\text{PG}^4$ が $t$ -ブチルジフェニルシリル基のような、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル基若しくはフェニル基を独立に3個有するシリル基である場合には、溶媒中、化合物(8)にフッ化物塩を作用させることにより行うことができる。

## 【0205】

該溶媒としては、水；ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類；ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；メタノール、エタノール、 $t$ -ブチルアルコール等のアルコール類；アセトン、2-ブタノン等のケトン類；酢酸エチル等のエステル類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類； $\text{N,N}$ -ジメチルホルムアミド等のアミド類；アセトニトリル等のニトリル類；及びジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類等が挙げられ、このうち好適には炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、又はエーテル類であり、更に好適にはエーテル類（特にテトラヒドロフラン）である。

## 【0206】

フッ化物塩としては、フッ化カリウム等のアルカリ金属フッ化物塩；及びテトラフルオロアンモニウム＝フルオリド等の有機アンモニウムフッ化物塩が挙げられる。

## 【0207】

反応は、酢酸等の酸類を加えることにより液性を中性に調節しながら行っても良い。

## 【0208】

脱シリル化の反応温度は、通常 $0^{\circ}\text{C}$ 乃至室温、反応時間は通常1乃至4時間である。

## 【0209】

保護基 $\text{PG}^4$ の除去反応の終了後、目的化合物(Ib)は通常の方法により反応混

合物から採取できる。例えば、反応混合液又は反応混合液の溶剤を留去して得られる残査に水と混合しない有機溶剤を加え、水洗し、溶剤を留去して得られる。

【0210】

得られた目的化合物(Ib)は、必要ならば常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製することができる。

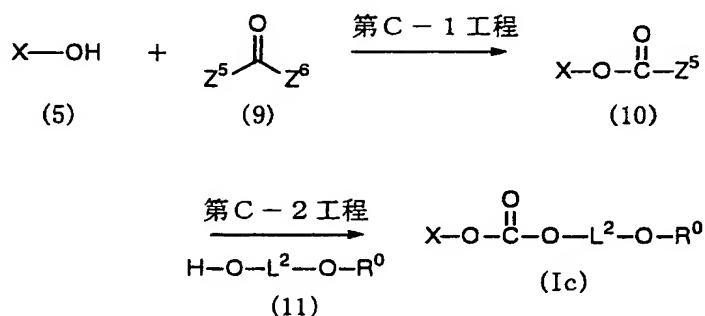
【0211】

〔C法〕

C法は、本発明の一般式(I)を有する化合物のうち、Lが-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>アルキレン)基を示し、RがC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイル基、又は-P(O)(OH)<sub>2</sub>基を示す化合物(Ic)を製造する方法であり、下記の反応式で示される。

【0212】

〔化32〕



【0213】

上記反応式において、X及びR<sup>0</sup>は前述と同意義を示し、L<sup>2</sup>はLの-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>アルキレン)基中C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>アルキレン部分(置換分αを1乃至3個有していてもよい。)を示し、Z<sup>5</sup>及びZ<sup>6</sup>は、独立に、ハロゲン原子又はそれに代わる脱離基を示す。そのような脱離基の例としては塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子；トリクロロメトキシ基等のハロゲン化されても良いC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基；フェノキシ基のようなC<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリールオキシ基；及びイミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリルのような窒素原子を1乃至4個有する5乃至7員ヘテロアリール基のような脱離基を挙げることができる。

【0214】

本法は、まず、アルコール化合物(5)を化合物(9)と反応させて反応性炭酸エステル化合物(10)に導き(第C-1工程)、次に、化合物(10)をアルコール化合物(11)とエステル化して化合物(Ic)を製造する(第C-2工程)方法である。

## 【0215】

化合物(9)は、具体的には、ホスゲン、クロロギ酸トリクロロメチル、炭酸ビス(トリクロロメチル)、1,1'-カルボニルジイミダゾール、クロロギ酸フェニル等、有機合成化学で一般に“ホスゲン等価体”として知られる化合物であって主に市販のものを用いることができ、これらのうち好適には、1,1'-カルボニルジイミダゾールである。

## 【0216】

アルコール化合物(11)は、I法によって製造することができる。

## 【0217】

第C-1工程は、アルコール化合物(5)を、不活性溶媒中、通常塩基の存在下、化合物(9)と反応させて、反応性炭酸エステル化合物(10)を製造する工程である。

## 【0218】

反応に使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されない。そのような溶媒としては、例えば、ジクロロメタンのようなハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類；ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエンのような炭化水素類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；N,N-ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルホスホロアミドのようなアミド類を挙げることができる。このうち好適にはハロゲン化炭化水素類(特に好適にはジクロロメタン)、エーテル類(特に好適にはテトラヒドロフラン)又はアミド類(特にN,N-ジメチルホルムアミド)である。

## 【0219】

反応に使用される塩基としては、アルコール化合物(5)からそのアルコール性活性プロトンを取ることができるものであれば特に限定はなく、例えば、トリエ

チルアミン等の有機アミン類；ピリジン等の含窒素芳香族化合物類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物；ブチルリチウム、フェニルリチウム等の有機リチウム類；及び、カリウム *t*-ブトキシドのようなアルカリ金属アルコール類が挙げられ、このうち好適には金属水素化物（特に水素化ナトリウム）及びアルカリ金属アルコール類（特にカリウム *t*-ブトキシド）である。

## 【 0 2 2 0 】

塩基は、化合物(5)に対して通常0.01乃至5モル当量用いることができ、好適には0.01乃至3モル当量である。

## 【 0 2 2 1 】

反応温度は、主に用いる化合物(9)の種類によって異なるが、通常-78℃乃至50℃であり、好適には、0℃乃至40℃である。

## 【 0 2 2 2 】

反応時間は、主に反応温度や用いる化合物(9)の種類により異なるが、通常30分乃至24時間、好適には1時間乃至5時間である。

## 【 0 2 2 3 】

第C-1工程の反応が終了した後、反応性炭酸エステル化合物(10)は、単離することなく第C-2工程の反応に付すことができる。即ち反応混合物の中へアルコール化合物(11)を加えて、第C-2工程の反応を行うことができる。必要であれば、反応性炭酸エステル化合物(10)は、通常の方法、例えば、溶媒抽出、再結晶、再沈殿、クロマトグラフィー等の方法により反応混合物から採取できる。

## 【 0 2 2 4 】

第C-2工程は、反応性炭酸エステル化合物(10)を、不活性溶媒中、通常塩基の存在下、化合物(11)とエステル化して化合物(Ic)を製造する工程である。

## 【 0 2 2 5 】

反応に使用される溶媒及び塩基の種類は、第C-1工程で使用される溶媒及び塩基の種類と同様である。使用される塩基の量は、第C-1工程で使用される塩基の量と同様である。



## 【 0 2 2 6 】

第 C - 2 工程の反応温度は、主に反応温度や用いる化合物 (1 1) の種類により異なるが、通常 - 7 8 °C 乃至溶媒の沸点の範囲内であり、好適には 0 °C 乃至 4 0 °C である。

## 【 0 2 2 7 】

第 C - 2 工程の反応時間は、主に反応温度や用いる化合物 (1 1) の種類により異なるが、通常 10 分乃至 24 時間、好適には 10 分乃至 1 時間である。

## 【 0 2 2 8 】

尚、本法は化合物 (9) にアルコール化合物 (5) 及びアルコール化合物 (1 1) を作用させる順番を入れ替えて行うこともできる。即ち、アルコール化合物 (1 1) を、不活性溶媒中、通常塩基の存在下、化合物 (9) と反応させ、次いでアルコール化合物 (5) を加えることによっても達成される。

## 【 0 2 2 9 】

反応終了後、化合物 (Ic) は通常の方法により反応混合物から採取できる。例えば反応混合液又は反応混合液の溶剤を留去して得られる残渣に水と混合しない有機溶剤を加え、水洗し、溶剤を留去して得られる。

## 【 0 2 3 0 】

得られた化合物 (Ic) は、必要ならば常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製することができる。

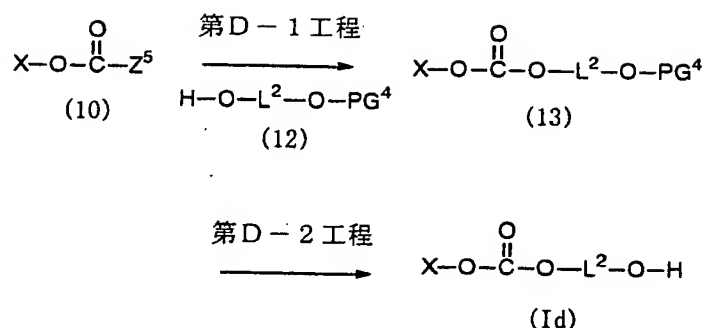
## 【 0 2 3 1 】

## [D 法]

D 法は、本発明の一般式 (I) を有する化合物のうち、L が -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>アルキレン) 基を示し、R が水素原子である化合物 (Id) を製造する方法であり、下記の反応式で示される。

## 【 0 2 3 2 】

## 【化 3 3】



## 【0 2 3 3】

上記反応式において、X、Z<sup>5</sup>、PG<sup>4</sup>及びL<sup>2</sup>は前述と同意義を示す。

## 【0 2 3 4】

本法は、C法における合成中間体である化合物(10)をアルコール化合物(12)によりエステル化して化合物(13)を得(第D-1工程)、次いで水酸基の保護基であるPG<sup>4</sup>の除去を行って化合物(Id)を製造する(第D-2工程)方法である。

## 【0 2 3 5】

第D-1工程は、化合物(10)をアルコール化合物(12)によりエステル化して化合物(13)を製造する工程であり、第C-2工程と同様にして達成される。尚、化合物(12)は後述するI法により得ることができる。また、化合物(13)は、C法と同様に、化合物(9)にアルコール化合物(5)及びアルコール化合物(12)を作用させる順番を入れ替えても得られる。即ち、アルコール化合物(12)を、不活性溶媒中、通常塩基の存在下、化合物(9)と反応させ、次いでアルコール化合物(5)を加えることによっても得られる。

## 【0 2 3 6】

第D-2工程は、有機合成化学で一般に用いられる、アルコールの脱保護反応によって達成され(例えば、T. W. Greeneら, Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition, John Wiley & Sons, Inc.(1991年)参照)、前述の第B-4工程と同様にして行うことができる。

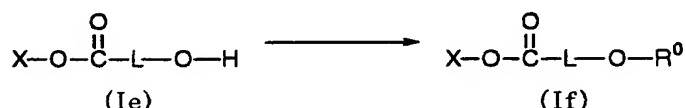
## 【0 2 3 7】

## [E 法]

E 法は、本発明の一般式(I)を有する化合物のうち、RがC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイル基、又は-P(O)(OH)<sub>2</sub>基を示す化合物(If)を製造する方法であり、下記の反応式で示される。

【0 2 3 8】

【化 3 4】



【0 2 3 9】

上記反応式において、X、L及びR<sup>0</sup>は前述と同意義を示す。

【0 2 4 0】

出発原料の化合物(Ie)は本発明の一般式(I)を有する化合物のうちRが水素原子である化合物、即ち化合物(Ib)及び化合物(Id)を表すものであり、前述のB法及びD法により得られる。

【0 2 4 1】

本方法は、当業者自明の方法により化合物(Ie)をエステル化することにより達成できる。例えば、第A-2工程と同様にして、化合物(Ie)を、溶媒中、通常塩基の存在下、反応性アルカノイル又は反応性ホスホリル誘導体と反応させることにより達成される。

【0 2 4 2】

反応終了後、化合物(If)は通常の方法により反応混合物から採取できる。例えば反応混合液又は反応混合液の溶剤を留去して得られる残渣に水と混合しない有機溶剤を加え、水洗し、溶剤を留去して得られる。

【0 2 4 3】

得られた化合物(If)は、必要ならば常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製することができる。

【0 2 4 4】

## [F 法]

F法は、A法の原料化合物である化合物ヒドロキシカルボン酸化合物(1)又はその塩を製造する方法であり、下記の反応式で示される。

【0245】

【化35】



【0246】

上記反応式において、 $\text{L}^1$ は前述と同意義を示す。

【0247】

出発物質のラクトン化合物(14)は、一般に市販であるか当業者自明の方法若しくは公知の方法により製造できる。例えば、対応する環状ケトンからBaeyer-Villiger反応(松本ら, Heterocycles, 24(9), pp2443-2447(1986年)参照)、環状エーテルの酸化(H.Firouzabadiら, Synthesis, 4, pp285-288(1986年)参照)、環状無水物の還元(D.M.Baileyら, J.Org.Chem, 35(10), pp3574-3576(1970年)参照)等及びこれらに準ずる方法により製造できる。

【0248】

本法は、当業者自明の方法により達成できる。例えば、溶媒中、ラクトン化合物(14)を、塩基性化合物と反応させることによりヒドロキシカルボン酸化合物(1)又はその塩が得られる。ここで化合物(1)の「塩」とは、用いられた塩基性化合物に含まれていた金属の塩をいい、例えばナトリウム塩、カリウム塩のようなアルカリ金属塩が挙げられる。

【0249】

反応に用いられる溶媒としては、反応を阻害せず、原料及び塩基性化合物をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、水；メタノール、エタノールのようなアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類；ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエンのような炭化水素類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；アセトン、2-ブタノンのようなケトン類；又はそれらの混合物を挙げることができる。このう

ち好適にはアルコール類（特にメタノール）若しくはエーテル類（特にテトラヒドロフラン）と水の混合物である。

【0250】

反応に用いられる塩基性化合物としては、反応混合物に加えた後の液性がアルカリ性を呈するものであれば特に限定はなく、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物；水酸化カルシウム、水酸化バリウム等のアルカリ土類金属水酸化物；炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩；ナトリウムメトキシド、カリウムt-ブトキシド等のアルカリ金属アルコラート類；ナトリウムメタンチオラート等の金属チオラート類；シアン化ナトリウム、シアン化カリウム等のアルカリ金属シアニド類が挙げられ、このうち好適にはアルカリ金属水酸化物（特に水酸化ナトリウム）である。用いる塩基性化合物の量は、原料化合物に対して1乃至5モル当量、好適には1乃至1.5モル当量である。

【0251】

反応温度は、主に用いる塩基性化合物の種類及び量によって異なるが、一般に-10℃乃至70℃（好適には0℃乃至50℃）の範囲である。

【0252】

反応時間は、用いる塩基性化合物の種類及び量、並びに反応温度によって異なるが、一般に0.3時間乃至24時間（好適には0.5乃至3時間）である。

【0253】

反応終了後、化合物(1)又はその塩は反応混合物より通常の方法で採取できる。例えば、反応混合物に水と混合しない有機溶媒と水を加え、水層を分取し、水を留去することにより化合物(1)の塩が得られる。また、反応混合物を中和後、水と混合しない有機溶媒と水を加え、有機層を分取し、溶媒を留去することにより化合物(1)が得られる。化合物(1)又はその塩は、必要に応じて、再結晶、再沈殿、クロマトグラフィー等の通常の方法によりさらに精製できる。

【0254】

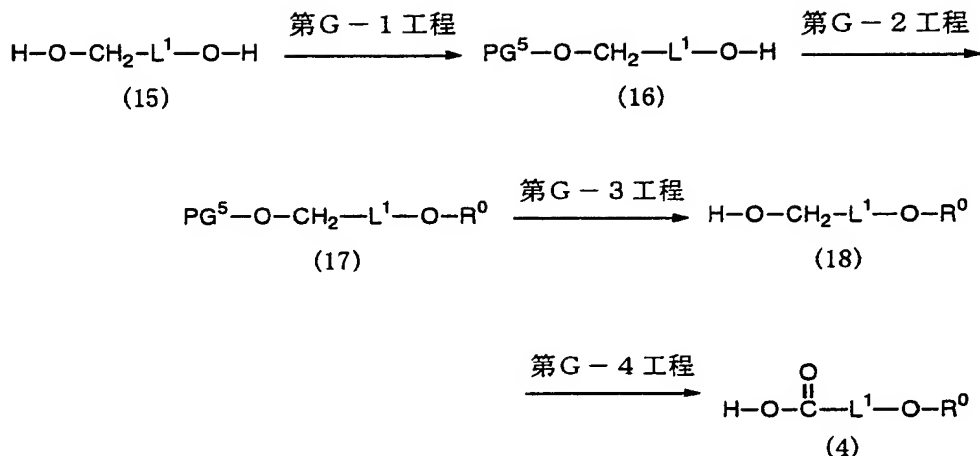
[G法]

本法はA法の間mediate化合物(4)を別途に製造する方法であり、下記の反応式で

示される。

【0255】

【化36】



【0256】

上記反応式において、 $L^1$ 及び $R^0$ は前述と同意義を示し、 $PG^5$ は水酸基の保護基を示す。

【0257】

ここで保護基 $PG^5$ とは、有機合成化学でアルコール類の保護に一般的に用いられる保護基を示し（例えば、T. W. Greeneら、Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition, John Wiley & Sons, Inc.(1991年)参照）、そのような保護基の種類としては、該保護基を除去しようとする第G-3工程において化合物(17)の保護基以外の部分を損なうことなく除去を行うことができる保護基であればよく、例えば、テトラヒドロピラニル、オキサニル等の酸素原子1個を有する5員乃至7員ヘテロシクリル基；メトキシメチル等の、 $(C_1-C_6)$ アルコキシ)メチル基；ベンジル、メトキシベンジル、ジメトキシベンジル、クロロベンジル、メチルベンジル等の、 $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基又はハロゲン原子を独立に1乃至3個有してもよい( $C_6-C_{10}$ アリール)メチル基；ホルミル、アセチル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、フルオロアセチル、ジフルオロアセチル、トリフルオロアセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ピバロイル、ヘキサノイル等の、ハロゲン原子1乃

至 3 個を有してもよい $C_1-C_6$ アルカノイル基；ベンゾイル、クロロベンゾイル、メトキシベンゾイル、ジメトキシベンゾイル、メチルベンゾイル、ナフトイル等の、 $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基又はハロゲン原子を独立に 1 乃至 3 個有してもよい( $C_6-C_{10}$ アリール)カルボニル基；トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、*t*-ブチルジフェニルシリル等の、 $C_1-C_6$ アルキル基若しくはフェニル基を独立に 3 個有するシリル基；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、トリクロロエトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、ブトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等の、ハロゲン原子 1 乃至 3 個を有してもよい $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基若しくは $C_1-C_6$ アルケニルオキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニル、メトキシベンジルオキシカルボニル、ジメトキシベンジルオキシカルボニル、クロロベンジルオキシカルボニル、ナフチルメチルオキシカルボニル等の、 $C_1-C_6$ アルコキシ基又はハロゲン原子を独立に 1 乃至 3 個有してもよい( $C_7-C_{11}$ アラルキル)オキシカルボニル基が挙げられ、このうち好適には $C_1-C_6$ アルキル基若しくはフェニル基を独立に 3 個有するシリル基（特に *t*-ブチルジメチルシリル基）である。

## 【 0 2 5 8 】

本法は、まず 2 価アルコール化合物(15)の片方の水酸基を保護してモノ被保護化合物(16)に導き（第 G-1 工程）、次に化合物(16)をエステル化してエステル化合物(17)に導き（第 G-2 工程）、次に化合物(17)を脱保護して化合物(18)を製造することにより（第 G-3 工程）、開始される方法である。化合物(18)を製造するには、より直接的に、化合物(15)を無保護で直接エステル化しても良い。次に化合物(18)を酸化すると（第 G-4 工程）、目的化合物(4)が製造される。

## 【 0 2 5 9 】

以下、各工程について説明する。

## 【 0 2 6 0 】

第 G-1 工程は、2 価アルコール化合物(15)の片方の水酸基を保護して化合物(16)を製造する工程である。

## 【 0 2 6 1 】

原料の 2 価アルコール化合物(15)は、一般には市販のものを用いることができるが、必要に応じて当業者自明の方法により製造できる。

## 【 0 2 6 2 】

本工程は、有機合成化学で一般に用いられる、アルコールの保護反応によって達成される(例えば、T. W. Greeneら, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd Edition, John Wiley & Sons, Inc.(1991年)参照)。

## 【 0 2 6 3 】

例えば、化合物(15)を、溶媒中、塩基性条件下、保護試剤と反応させることにより、保護された化合物(16)を製造することができる。

## 【 0 2 6 4 】

保護試剤は式  $PG^5-Z^7$  (式中、 $PG^5$  は前述と同意義を示し、 $Z^7$  はハロゲン原子またはそれに代わる脱離基を示す。) で表される化合物であり、例えば、塩化物、臭化物、ヨウ化物等のハロゲン化物類；及びメタンスルホン酸エステル、トリフルオロメタンスルホン酸エステル、トルエンスルホン酸エステル等のスルホン酸エステル類等を挙げることができる。このうち好適には、ハロゲン化物類である。

## 【 0 2 6 5 】

溶媒としては、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類；ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；アセトン、2-ブタノン等のケトン類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；N, N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；アセトニトリル等のニトリル類；及び、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類等が挙げられ、好適にはエーテル類、ハロゲン化炭化水素類、及びアミド類である。

## 【 0 2 6 6 】

塩基としては、有機合成化学で用いられる塩基であれば特に限定はなく、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩；トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロ



ヘキシルアミン、ピリジン、ルチジン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン、ジアザビスクロウンデセン、ジアザビスクロノネン、イミダゾール等の有機塩基類；及び、ナトリウムメトキシド等のアルカリ金属アルコラートが挙げられ、好適には有機塩基類である。

## 【 0 2 6 7 】

反応温度は、通常 0℃乃至溶媒の沸点の範囲（好適には 0℃乃至室温）であり、反応時間は、主に導入保護基の種類によって異なるが、通常 0.5 乃至 24 時間（好適には 0.5 乃至 6 時間）である。

## 【 0 2 6 8 】

反応終了後、化合物(16)は通常の方法により反応混合物から採取できる。例えば、中和後、反応混合液又は反応混合液の溶剤を留去して得られる残渣に水と混合しない有機溶剤を加え、水洗し、溶剤を留去して得られる。

## 【 0 2 6 9 】

得られた化合物(16)は、必要ならば常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製することができる。

## 【 0 2 7 0 】

尚、本工程の反応により、目的化合物(16)の他に、化合物(15)の両方の水酸基が保護された副生成物も生じることがあるが、所望により、目的化合物(16)はその副生成物からクロマトグラフィー、再結晶、再沈殿等の通常の方法により分離できる。

## 【 0 2 7 1 】

第 G-2 工程は、モノ被保護化合物(16)の水酸基をエステル化して、化合物(17)を製造する工程である。

## 【 0 2 7 2 】

本工程は、第 A-2 工程と同様にして達成される。

## 【 0 2 7 3 】

第 G-3 工程は、化合物(17)の保護基を除去してアルコール化合物(18)を製造する工程である。

## 【 0 2 7 4 】

本工程は、有機合成化学で一般に用いられる、アルコールの脱保護反応によって達成される（例えば、T. W. Greeneら、Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition, John Wiley & Sons, Inc.(1991年)参照）。

## 【0275】

例えば、特にPG<sup>5</sup>がt-ブチルメチルシリル等の、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基若しくはフェニル基を独立に3個有するシリル基の場合には、溶媒中、化合物(17)にフッ化物塩を作用させることにより行うことができる。

## 【0276】

該溶媒としては、水；ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類；ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；メタノール、エタノール、t-ブチルアルコール等のアルコール類；アセトン、2-ブタノン等のケトン類；酢酸エチル等のエステル類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；アセトニトリル等のニトリル類；及びジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類等が挙げられ、このうち好適には炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、又はエーテル類であり、更に好適にはエーテル類である。

## 【0277】

フッ化物塩としては、フッ化カリウム等のアルカリ金属フッ化物塩；及びテトラフルオロアンモニウム=フルオリド等の有機アンモニウムフッ化物塩が挙げられる。

## 【0278】

反応は、酢酸等の酸類を加えることにより液性を中性に調節しながら行っても良い。

## 【0279】

反応温度は通常0℃乃至室温、反応時間は通常1乃至4時間である。

## 【0280】

反応終了後、化合物(18)は通常の方法により反応混合物から採取できる。例えば、中和後、反応混合液又は反応混合液の溶剤を留去して得られる残渣に水と混合しない有機溶剤を加え、水洗し、溶剤を留去して得られる。

## 【 0 2 8 1 】

得られた化合物(18)は、必要ならば常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製することができる。

## 【 0 2 8 2 】

尚、化合物(18)は、より直接的には、第G-1工程乃至第G-3工程を経ることなく、化合物(15)の片方の水酸基にR<sup>0</sup>基を直接導入することによっても得られる。この場合、好適には、化合物(15)に、第G-2工程と同様な反応条件を作用させる方法が用いられる。

## 【 0 2 8 3 】

第G-4工程は、アルコール化合物(18)を酸化してA法の間mediate化合物(4)を製造する工程である。

## 【 0 2 8 4 】

本工程は、不活性溶媒中、化合物(18)を酸化剤と処理することにより達成される。

## 【 0 2 8 5 】

反応に用いられる溶媒は、原料化合物をある程度溶解し反応を阻害しなければ特に制限はないが、例えば、水；ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類；ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；t-ブチルアルコール等のアルコール類；アセトン、2-ブタノン等のケトン類；酢酸エチル等のエステル類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；アセトニトリル等のニトリル類；及びジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類等が挙げられ、このうち好適には水、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、ケトン類、アミド類又はエーテル類であり、更に好適にはハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）ケトン類（特にアセトン）又はアミド類（特にN,N-ジメチルホルムアミド）である。

## 【 0 2 8 6 】

反応に用いられる酸化剤としては、有機合成化学でアルコール化合物をカルボン酸化合物に酸化するのに用いられる酸化剤であれば特に制限はないが、例えば

、三酸化クロム、重クロム酸カリウム、ピリジニウムクロクロマート、Jones 試薬、Collins試薬等のクロムの塩、酸化物及びその錯体；四酸化ルテニウム、テトラプロピルアンモニウム＝ペルルテナート等のルテニウムの塩、酸化物及びその錯体；四酢酸鉛等の鉛の塩、酸化物及びその錯体；過マンガン酸カリウム、二酸化マンガン等のマンガンの塩、酸化物及びその錯体；酸化銀、炭酸銀のような銀の塩、酸化物及びその錯体；タングステン酸等のタングステンの塩、酸化物及びその錯体；モリブデン酸等のモリブデンの塩、酸化物及びその錯体；2,2,6,6-テトラメチルピペリジノオキシラジカル等のフリーラジカル類；塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン類；次亜塩素酸ナトリウム、亜塩素酸ナトリウム、過塩素酸ナトリウム等のハロゲン酸類及びその塩；及びN-クロロスクシンイミド、N-ブロモスクシンイミド、N-ヨードスクシンイミド等のN-ハロイミド類等が挙げられ、このうち好適にはクロムの塩、酸化物及びその錯体；ルテニウムの塩、酸化物及びその錯体；マンガンの塩、酸化物及びその錯体；銀の塩及びその錯体；又はハロゲン酸類及びその塩であり、更に好適にはクロムの塩、又は酸化物及びその錯体である。

## 【 0 2 8 7 】

反応に用いられる酸化剤の量は、アルコール化合物(18)に対して、通常2乃至10当量であり、好適には2乃至3当量である。

## 【 0 2 8 8 】

反応温度は、主に用いる酸化剤及び原料化合物によって異なるが、通常-78℃乃至溶媒の沸点の範囲であり、好適には-20℃乃至室温である。

## 【 0 2 8 9 】

反応時間は、主に用いる酸化剤、原料化合物及び反応温度によって異なるが、通常0.1乃至24時間であり、好適には0.5乃至2時間である。

## 【 0 2 9 0 】

反応終了後、目的化合物(4)は通常の方法により反応混合物から採取できる。例えば反応混合液又は反応混合液の溶剤を留去して得られる残査に水と混合しない有機溶剤を加え、水洗し、溶剤を留去して得られる。

## 【 0 2 9 1 】

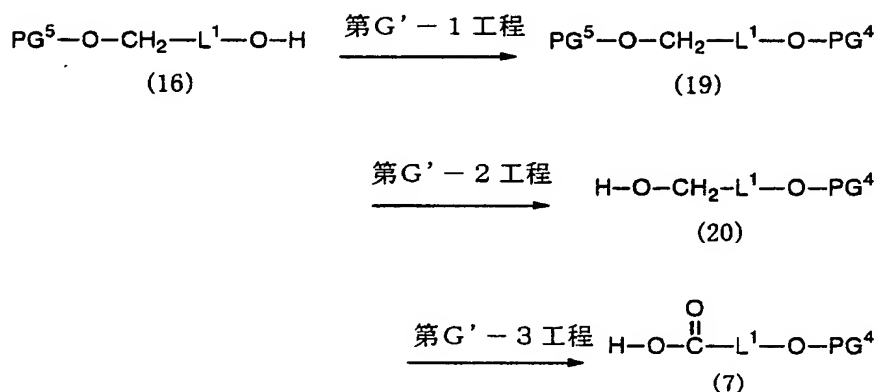
得られた化合物(4)は、必要ならば常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製することができる。

【0292】

尚、同様にB法の合成中間体である化合物(7)を得ることができる。

【0293】

【化37】



【0294】

即ち、モノ被保護化合物(16)を、第G-2工程と同様に保護基PG<sup>4</sup>で保護して化合物(19)を得(第G'-1工程)、次いで保護基PG<sup>5</sup>を除去して化合物(20)を得(第G'-2工程)、最後に化合物(20)を酸化することにより化合物(7)を得ることができる。

【0295】

尚、化合物(20)は、より直接的には、第G-1工程、第G'-1工程、及び第G'-2工程を経ることなく、化合物(15)を保護基PG<sup>4</sup>で直接保護することによっても得られる。この場合、好適には、化合物(15)に、第G'-1工程と同様な反応条件を作用させる方法が用いられる。

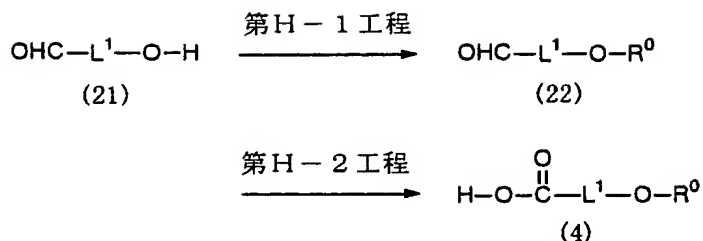
【0296】

〔H法〕

本法はA法の間mediate化合物(4)を別途に製造する方法であり、下記の反応式で示される。

【0297】

【化 3 8】



【0 2 9 8】

上記反応式において、 $\text{L}^1$ 及び $\text{R}^0$ は、前述と同意義を示す。

【0 2 9 9】

本法は、アルデヒド化合物(21)の水酸基をエステル化することにより化合物(22)を製造し(第H-1工程)、次に化合物(22)を酸化することによって化合物(4)を製造する方法である。

【0 3 0 0】

以下、各工程について説明する。

【0 3 0 1】

第H-1工程は、アルデヒド化合物(21)の水酸基をエステル化して化合物(22)を製造する工程である。

【0 3 0 2】

原料のアルデヒド化合物(21)は、市販のものを用いるか或いは当業者自明の方法により製造することができる。例えば、対応するラクトン化合物の還元的開裂により得ることができる(D.Johnstonら, Tetrahedron Lett., 40, pp4913-4916(1999年)参照)。

【0 3 0 3】

本工程は、第A-2工程と同様にして行うことができる。

【0 3 0 4】

第H-2工程は、アルデヒド化合物(22)を酸化してA法の間体化合物(4)を製造する工程である。

【0 3 0 5】

本工程は、有機合成化学で一般に用いられる、アルデヒド化合物の酸化によっ

て達成される。

【0306】

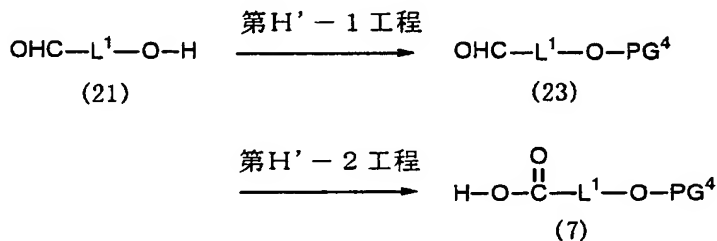
例えば、第G-4工程と同様にして行うことができる。

【0307】

尚、同様にB法の合成中間体である化合物(7)を得ることができる。

【0308】

【化39】



【0309】

即ち、第B-1工程と同様に化合物(21)の水酸基を保護基PG<sup>4</sup>により保護して化合物(23)を得(第H'-1工程)、次いで第H-2工程と同様にアルデヒド基を酸化することにより化合物(7)を得ることができる(第H'-2工程)。

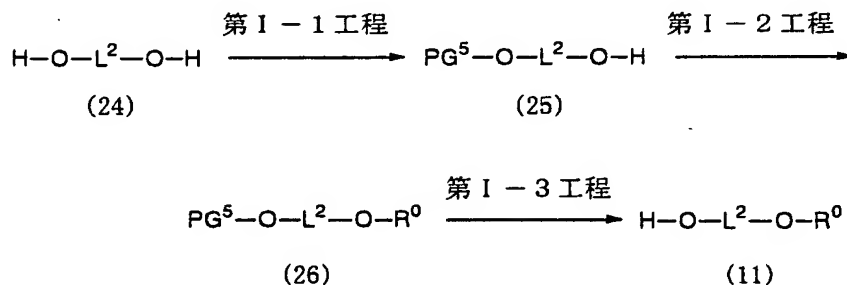
【0310】

[I法]

I法は、C法の原料である化合物(11)を製造する方法であり、下記の反応式で示される。

【0311】

【化40】



【 0 3 1 2 】

上記反応式において、 $R^0$ 、 $L^2$ 及び $PG^5$ は前述と同意義を示す。

【 0 3 1 3 】

本法は、まず2価アルコール化合物(24)の片方の水酸基を保護してモノ被保護化合物(25)に導き(第I-1工程)、次に化合物(25)に $R^0$ 基を導入して化合物(26)に導き(第I-2工程)、最後に化合物(26)を脱保護して目的化合物(11)を製造する(第I-3工程)方法であり、前述のG法(第G-1工程乃至第G-3工程)と同様にして行われる。

【 0 3 1 4 】

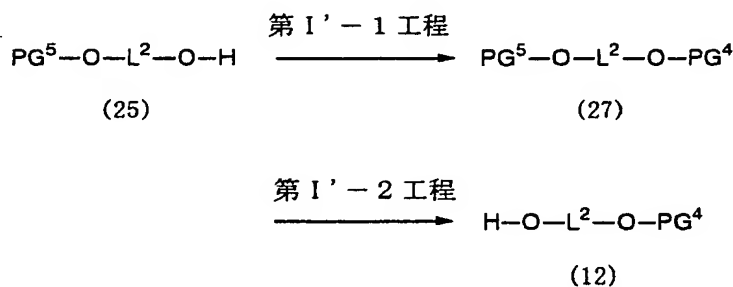
尚、G法の場合と同様、化合物(24)を無保護のまま直接 $R^0$ 基を導入して目的化合物(11)を製造することもできる。

【 0 3 1 5 】

また、同様にD法の合成中間体である化合物(12)を得ることができる。

【 0 3 1 6 】

【化41】



【 0 3 1 7 】

即ち、化合物(25)の水酸基を保護基 $PG^4$ により保護して化合物(27)を得(第I'-1工程)、次いで保護基 $PG^5$ を除去することにより化合物(12)を得ることができる(第I'-2工程)。反応は第G'-1工程乃至第G'-2工程と同様に行われる。

【 0 3 1 8 】

尚、A法、B法、C法、D法又はE法により得られる本発明に係る化合物(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、又は(If)が、L基やR基中にも保護基を含む場合、該



保護基を当業者自明の方法をもって除去することにより最終目的化合物に誘導することができる。即ち、L基やR基中に水酸基、 $R^2R^3N$ -基、カルボキシ基、 $-OP(0)(OH)_2$ 基又は $-SO_3H$ 基を含む化合物を合成する場合には、これらが保護された原料を用いて合成を進め、最後に該保護基を除去することができる。

## 【0319】

保護基の除去は、その種類によって異なるが、一般に有機合成化学の分野で知られている方法 (T. W. Greeneら, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd Edition, John Wiley & Sons, Inc. (1991年)等参照) 又はそれらに準ずる方法によって達成できる。例えば、L基やR基中にカルボキシ基又は $-OP(0)(OH)_2$ 基が存在する場合には保護基としてアリル基を用いることができ、該保護基の除去は、前述したA法における $PG^2$ 及び $PG^3$ の除去と同様に行うことができる。

## 【0320】

本発明に係るトリアゾール化合物又は薬理上許容される塩は、高い水溶性を有し、医薬（特に注射剤）として投与されて生体内で速やかに開裂することにより、カンジダ属、アスペルギルス属、クリプトコッカス属、ムーコル属、ヒストプラズマ属、ブラストミセス属、コクシジオイデス属、パラコクシジオイデス属、トリコフィートン属、エピデルモフィートン属、ミクロスポルム属、マラセチア属、シュードアレシエリア属、スポロスリックス属、リノスポリジウム属、フォンセカエア属、ワングエラ属、フィアロフォラ属、エキソフィアラ属、クラドスポリウム属、アルテルナリア属、オーレオバシジウム属、カエトミウム属、クルブラリア属、ドレクスレラ属、マイコセントロスポラ属、フォマ属、ヘンダーソヌラ属、スキタリジウム属、コリネスポラ属、レプトスフェリア属、マジュレラ属、ネオテスツジナ属、セドスポリウム属、ピレノケータ属、ジオトリクム属、トリコスボロン属、クリソスポリウム属、コブリヌス属、シゾフィルム属、ニューモシスチス属、コニジオボルス属、バシジオボルス属、ペシロミセス属、ペニシリウム属、アクレモニウム属、フザリウム属、スコプラリオプシス属、サッカロミセス属、セファロスポリウム属、ロボア属、リゾープス属、リゾムーコル属又はアブシジア属等の真菌類等に対して優れた抗真菌活性を有する。

## 【0321】

その使用量は、患者（温血動物、特に人間）の症状、年齢、投与方法（静脈内投与、筋肉注射投与、皮下注射投与など）等により異なるが、静脈内投与の場合には、1回当たり下限0.1mg（好適には0.5mg）、上限600mg（好適には、500mg）を成人に対して、1日当たり1乃至6回症状に応じて投与することが望ましい。

## 【0322】

## 【実施例】

以下に、実施例、参考例、試験例及び製剤例を示し、本発明を更に詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

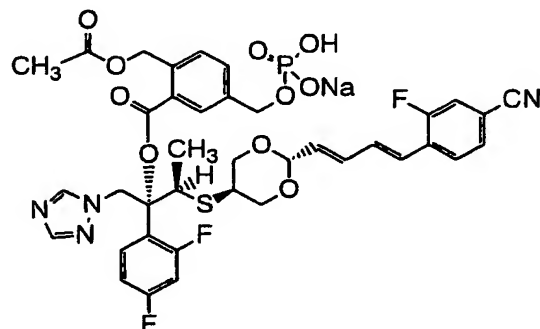
## 【0323】

## （実施例1）

ソジウム＝ヒドロゲン＝4－（アセトキシメチル）－3－[[（1R，2R）－2－[[トランス－2－[（1E，3E）－4－（4－シアノ－2－フルオロフェニル）－1，3－ブタジエニル]－1，3－ジオキササン－5－イル]チオ]－1－（2，4－ジフルオロフェニル）－1－[（1H－1，2，4－トリアゾール－1－イル）メチル]プロポキシ]カルボニル]ベンジル＝ホスファート（例示番号5-34のモノナトリウム塩）

## 【0324】

## 【化42】



## 【0325】

## （1）2－ブロモ－1，4－ベンゼンジメタノール

水素化ホウ素ナトリウム（6.61 g，174.8 mmol）のエタノール（150 ml）溶液

を 0℃ にて攪拌している中へ、粉碎した塩化カルシウム (14.55 g, 131.1 mmol) を 20 分かけて加え、次に 2-ブロモテレフタル酸ジメチル (J. Med. Chem., 13 巻, 1235 頁 (1970 年) に記載; 11.94 g, 43.7 mmol) のエタノール (20 ml) 溶液を加えた。混合物を同温で 30 分攪拌後、水素化ホウ素ナトリウム (5.3 g, 140 mmol)、及び塩化カルシウム (1 g, 9.0 mmol) を追加した。混合物を 40 分間攪拌後、2 N 塩酸水溶液 (250 ml) を加えた。生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。抽出液を減圧下濃縮し固体の残留物を得た。これを少量の酢酸エチルで洗浄し、標記化合物 7.98 g (収率 84%) を、融点 104℃ を有する無色の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 4.48 (2H, d, J=5 Hz), 4.49 (2H, d, J=6 Hz), 5.27 (1H, t, J=6 Hz), 5.37 (1H, t, J=5 Hz), 7.31 (1H, d, J=7 Hz), 7.46-7.50 (2H, m)

I R スペクトル  $\nu_{\max}$  KBr cm<sup>-1</sup> : 3332, 3244, 1435, 1404, 1201, 1058, 1018, 825

マスペクトル m/z (EI) : 216, 218 (M<sup>+</sup>)。

(2) 2-ブロモ-1, 4-ビス [(テトラヒドロピラン-2-イル) オキシメチル] ベンゼン

(1) で得た 2-ブロモ-1, 4-ベンゼンジメタノール (7.76 g, 35.8 mmol) と p-トルエンスルホン酸・一水和物 (340.2 mg, 1.80 mmol) をジクロロメタン (180 ml) に溶かし、0℃ に冷却し攪拌している中へ、3, 4-ジヒドロ (2 H) ピラン (7.22 g, 84.9 mmol) を滴下した。混合物を 1 時間攪拌後、3, 4-ジヒドロ (2 H) ピラン (0.8 g, 9.3 mmol) を追加した。混合物を 40 分間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 100 ml を加え、混合物を 5 分間攪拌し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。溶媒を減圧下で留去し、得られた残留物を、シリカゲル 250 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 10) 混合溶媒で溶出し、標記化合物 12.07 g (収率 88%) を油状物質として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.52-1.91 (12H, m), 3.52-3.59 (2H, m), 3.85-3.93 (2H, m), 4.47 (1H, d, J=12 Hz), 4.57 (1H, d, J=13 Hz), 4

.69 (1H, t, J=4 Hz), 4.74 (1H, d, J=12 Hz), 4.77 (1H, t, J=4 Hz), 4.81 (1H, d, J=13 Hz), 7.30 (1H, dd, J=8, 1 Hz), 7.48 (1H, d, J=8 Hz), 7.57 (1H, d, J=1 Hz)

I R スペクトル  $\nu_{\max}$   $\text{CHCl}_3$   $\text{cm}^{-1}$ : 2947, 1608, 1562, 1388, 1345, 1075, 1032, 973, 906

マスペクトル  $m/z$  (FAB): 385, 387 ( $M^+ + 1$ ).

(3) 2, 5-ビス [(テトラヒドロピラン-2-イル) オキシメチル] 安息香酸

(2) で得た 2-ブロモ-1, 4-ビス [(テトラヒドロピラン-2-イル) オキシメチル] ベンゼン (3.55 g, 9.22 mmol) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液を  $-78^\circ\text{C}$  に冷却し、攪拌している中へ、 $n$ -ブチルリチウム (1.57 Mヘキサン溶液; 8.33 ml, 13.1 mmol) を滴下した。混合物を同温で20分間攪拌後、炭酸ガスを40分間通じた。混合物を同温で1時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止した。混合物を  $0^\circ\text{C}$  に昇温し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、溶媒を減圧留去し、残留物を得た。これを、シリカゲル100 gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:3) 混合溶媒で溶出し、標記化合物1.63 g (収率50%) を無色の油状物質として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.55-1.92 (12H, m), 3.56-3.60 (2H, m), 3.88-3.95 (2H, m), 4.55 (1H, d, J=12 Hz), 4.73 (1H, t, J=4 Hz), 4.81 (1H, t, J=4 Hz), 4.82 (1H, d, J=12 Hz), 4.96 (1H, d, J=15 Hz), 5.15 (1H, d, J=15 Hz), 7.59 (1H, dd, J=8, 1 Hz), 7.70 (1H, d, J=8 Hz), 8.06 (1H, d, J=1 Hz)

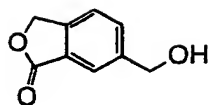
I R スペクトル  $\nu_{\max}$   $\text{CHCl}_3$   $\text{cm}^{-1}$ : 2947, 1730, 1693, 1261, 1031, 908

マスペクトル  $m/z$  (FAB): 351 ( $M^+ + 1$ ).

(4) 6-(ヒドロキシメチル)-1(3H)-イソベンゾフラノン

【0326】

【化 4 3】



【0327】

(3) で得た 2, 5-ビス [(テトラヒドロピラン-2-イル) オキシメチル] 安息香酸 (1.62 g, 4.64 mmol) をメタノール (30 ml) に溶かし、p-トルエンスルホン酸・一水和物 (103.0 mg, 0.54 mmol) を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下濃縮して固体の残留物を得た。これを、シリカゲル50 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 1 ~ 1 : 0) 混合溶媒で溶出して、標記化合物587.5 mg (収率77%) を、融点107-108 °Cを有する無色の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.91 (1H, t,  $J=5$  Hz), 4.83 (2H, d,  $J=5$  Hz), 5.33 (2H, s), 7.49 (1H, d,  $J=8$  Hz), 7.72 (1H, d,  $J=8$  Hz), 7.93 (1H, s)

I R スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  KBr  $\text{cm}^{-1}$  : 3461, 1735, 1048, 996, 771

マスペクトル  $m/z$  (EI) : 164 ( $M^+$ )。

(5) 2, 5-ビス (アセトキシメチル) 安息香酸メチル

2, 5-ビス (ブロモメチル) 安息香酸メチル (J. Am. Chem. Soc., 121巻, 1192頁(1999年)に記載; 12.65 g, 39.3 mmol) をジメチルスルホキシド (80 ml) に溶かし、酢酸ナトリウム (10.4 g, 126.8 mmol) を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液 (150 ml) を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。溶媒を減圧下留去して得られた油状の残留物を、シリカゲル200 gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 5 ~ 1 : 2) 混合溶媒で溶出し、標記化合物7.72 g (収率70%) を油状物質として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 2.12 (3H, s), 2.14 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.13 (2H, s), 5.51 (2H, s), 7.49 (1H, d,  $J=8$  Hz), 7.53 (1H, dd,  $J=8, 1$  Hz), 7.98 (1H, d,  $J=1$  Hz)

I R スペクトル  $\nu_{\max}$   $\text{CHCl}_3$   $\text{cm}^{-1}$  : 1737, 1255, 1037

マススペクトル  $m/z$  (FAB) : 281 ( $M^+ + 1$ )。

(6) 6-(ヒドロキシメチル)-1(3H)-イソベンゾフラノン

(5) で得た 2, 5-ビス(アセトキシメチル)安息香酸メチル (7.72 g, 27.5 mmol) をメタノール (100 ml) に溶かし、炭酸カリウム (380.7 mg, 2.7 mmol) を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した後、2 N 塩酸水溶液 (10 ml) を加えた。溶媒を減圧下留去し、得られた固体残留物をメタノールより再結晶し、標記化合物 2.20 g を無色の固体として得た。母液を減圧下濃縮して固体の残留物を得た。これを、シリカゲル 100 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2 : 1 ~ 3 : 1) 混合溶媒で溶出して、標記化合物 1.05 g (合計で 3.25 g, 収率 76%) を無色の固体として得た。スペクトルデータは、(4) で述べたデータと一致した。

(7) 6-[ (tert-ブチルジメチルシリル) オキシメチル ] -1(3H)-イソベンゾフラノン

(4) 又は (6) で得た 6-(ヒドロキシメチル)-1(3H)-イソベンゾフラノン (587.5 mg, 3.58 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶かし、tert-ブチルクロロジメチルシラン (647.3 mg, 4.30 mmol) とイミダゾール (292.3 mg, 4.30 mmol) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌後、水 (20 ml) を加え、生成物を酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒で抽出した。有機層を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、溶媒を減圧下留去して油状の残留物を得た。これを、シリカゲル 25 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 10 ~ 1 : 1) 混合溶媒で溶出して、標記化合物 94.0 mg (収率 94%) を無色の油状物質として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.12 (6H, s), 0.95 (9H, s), 4.83 (2H, s), 5.31 (2H, s), 7.45 (1H, d,  $J=8$  Hz), 7.67 (1H, d,  $J=8$  Hz), 7.88 (1H, s)

I R スペクトル  $\nu_{\max}$   $\text{CHCl}_3$   $\text{cm}^{-1}$  : 2956, 2931, 2958, 1766, 1156, 840

マススペクトル  $m/z$  (FAB) : 279 ( $M^+ + 1$ )。

(8) 4-メトキシベンジル-2-(アセトキシメチル)-5-[ (tert-ブチ

ルジメチルシリル) オキシメチル] ベンゾアート

(7) で得た 6 - [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシメチル] - 1 (3 H) - イソベンゾフラノン (932.9 mg, 3.35 mmol) をテトラヒドロフラン (3 ml) に溶かし、水酸化カリウム (188.0 mg, 3.35 mmol) の水 (1.2 ml) 溶液を加えた。混合物を室温で4時間攪拌後、溶媒を減圧下留去し、残留物を真空ポンプで乾燥して非晶質の固体を得た。これを N, N - ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、4 - メトキシベンジル = クロリド (577.3 mg, 3.69 mmol) を加え、混合物を 80°C で1時間攪拌した。混合物を冷却後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和塩化ナトリウムで洗浄し、溶媒を減圧下留去して油状の残留物を得た。これをジクロロメタン (10 ml) に溶かし、0°C にて、4 - (N, N - ジメチルアミノ) ピリジン (450.3 mg, 3.69 mmol) と塩化アセチル (289.4 mg, 3.69 mmol) を加えた。混合物を同温で30分間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止し、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮して油状の残留物を得た。これを、シリカゲル 50 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 10 ~ 1 : 5) 混合溶媒で溶出して、標記化合物 905.6 mg (収率 59%) を無色油状物質として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.08 (6H, s), 0.92 (9H, s), 2.08 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.74 (2H, s), 5.28 (2H, s), 5.49 (2H, s), 6.91 (2H, d,  $J=8$  Hz), 7.38 (2H, d,  $J=8$  Hz), 7.43 (1H, d,  $J=7$  Hz), 7.48 (1H, dd,  $J=7, 1$  Hz), 7.94 (1H, d,  $J=1$  Hz)

I R スペクトル  $\nu_{\text{max}}$   $\text{CHCl}_3$   $\text{cm}^{-1}$  : 2957, 2931, 2858, 1721, 1257, 909, 839  
 マススペクトル  $m/z$  (FAB) : 457 ( $M^+-1$ )。

(9) 4 - メトキシベンジル = 2 - (アセトキシメチル) - 5 - (ヒドロキシメチル) ベンゾアート

(8) で得た 4 - メトキシベンジル = 2 - (アセトキシメチル) - 5 - [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシメチル] ベンゾアート (905 mg, 1.97 mmol) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶かし、テトラブチルアンモニウム = フルオリド (1 N テトラヒドロフラン溶液 ; 9.9 ml, 9.9 mmol) と酢酸 (592.9 mg, 9.

87 mmol) を加えた。混合物を50℃で1時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。油状の残留物を、シリカゲル25 gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 1) 混合溶媒で溶出して、標記化合物500.1 mg (収率74%) を無色の非晶質の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 2.09 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.72 (2H, s), 5.29 (2H, s), 5.50 (2H, s), 6.91 (2H, d,  $J=9$  Hz), 7.39 (2H, d,  $J=9$  Hz), 7.47 (1H, d,  $J=8$  Hz), 7.53 (1H, dd,  $J=8, 1$  Hz), 7.97 (1H, d,  $J=1$  Hz)

I R スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  KBr  $\text{cm}^{-1}$  : 1737, 1714, 1519, 1253, 1039

マススペクトル  $m/z$  (FAB) : 345 ( $M^++1$ )。

(10) 4-メトキシベンジル=2-(アセトキシメチル)-5-[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシメチル]ベンゾアート

(9) で得た4-メトキシベンジル=2-(アセトキシメチル)-5-(ヒドロキシメチル)ベンゾアート (480.4 mg, 1.40 mmol) のジクロロメタン (10 ml) 溶液を0℃に冷却し攪拌しながら、テトラゾール (195.4 mg, 2.79 mmol) とビス(アリルオキシ)(ジイソプロピルアミノ)ホスフィン (Tetrahedron Lett., 30巻, 4219頁 (1989年); 444.9 mg, 1.82 mmol) を加え、混合物を同温で15分間攪拌した。混合物を室温に昇温し1時間攪拌した後、メタノール (12滴) を加えた。混合物を5分間攪拌した後0℃に冷却し、tert-ブチルヒドロペルオキシド (0.6 ml) を加え、混合物を室温に昇温し、15分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及びチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、混合物を10分間攪拌した後、酢酸エチルと水に分配した。有機層を合わせ、溶媒を減圧下留去して得られた油状の残留物を、シリカゲル25 gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 2 ~ 1 : 1) 混合溶媒で溶出し、標記化合物598.3 mg (収率85%) を無色の油状物質として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 2.10 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.50-4.53 (4H, m), 5.08 (2H, d,  $J=8$  Hz), 5.23 (2H, dd,  $J=11, 1$  Hz), 5.29 (2H, s), 5.33 (2H, dd,  $J=17, 1$  Hz), 5.51 (2H, s), 5.90 (2H, ddt,  $J=17, 11, 5$  Hz), 6.91 (2H, d,  $J=8$  Hz), 7.39 (2H, d,  $J=8$  Hz), 7.49 (1H, d,  $J=8$  Hz),



7.55 (1H, dd, J=8, 2 Hz), 7.98 (1H, d, J=2 Hz)

I R スペクトル  $\nu_{\max}$   $\text{CHCl}_3$   $\text{cm}^{-1}$ : 1721, 1516, 1256, 1031, 989

マススペクトル  $m/z$  (FAB): 505 ( $M^+ + 1$ ).

(11) 2-(アセトキシメチル)-5-[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシメチル]安息香酸

(10) で得た 4-メトキシベンジル=2-(アセトキシメチル)-5-[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシメチル]ベンゾアート (590.3 mg, 1.17 mmol) とアニソール (600 mg, 5.55 mmol) の混合物を 0℃ に冷却し攪拌しながら、トリフルオロ酢酸 (2 ml) を加えた。混合物を室温まで昇温後、20 分間放置した。混合物をトルエンで薄め、減圧下で濃縮して揮発性成分を除いた (合計 3 回)。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に注意深く 2 N 塩酸水溶液 (10 ml) を加え、遊離したカルボン酸を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、溶媒を減圧下留去し、標記化合物 (477.5 mg, 収率定量的) を無色の油状物質として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.17 (3H, s), 4.57 (4H, m), 5.15 (2H, d, J=8 Hz), 5.27 (2H, d, J=10 Hz), 5.36 (2H, dd, J=17, 1 Hz), 5.57 (2H, s), 5.92 (2H, ddt, J=17, 10, 7 Hz), 7.55 (1H, d, J=8 Hz), 7.61 (1H, dd, J=8, 2 Hz), 8.13 (1H, br s)

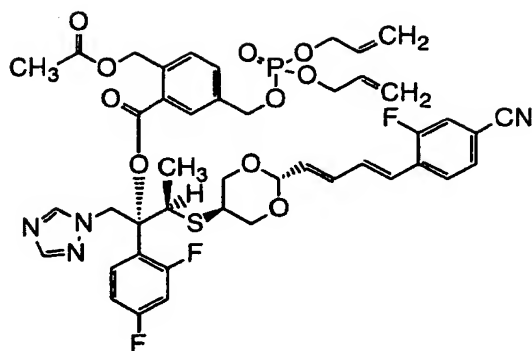
I R スペクトル  $\nu_{\max}$   $\text{CHCl}_3$   $\text{cm}^{-1}$ : 1738, 1700, 1256, 1167, 1028, 989

マススペクトル  $m/z$  (FAB): 385 ( $M^+ + 1$ ).

(12) (1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1,3-ブタジエニル]-1,3-ジオキササン-5-イル]チオ]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロピル=2-(アセトキシメチル)-5-[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシメチル]ベンゾアート

【0328】

## 【化 4 4】



## 【0 3 2 9】

(11) で得た 2-(アセトキシメチル)-5-[[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシメチル]安息香酸 (475.5 mg, 1.24 mmol) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶かし、0℃に冷却し攪拌している中へ、塩化オキサリル (189.2 mg, 1.49 mmol) と N, N-ジメチルホルムアミド (15 μl) を加えた。混合物を室温に昇温し40分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、粗製の 2-(アセトキシメチル)-5-[[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシメチル]ベンゾイル=クロリドを得た。

## 【0 3 3 0】

参考例1で述べる 4-[(1E, 3E)-4-[トランス-5-[[[ (1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキサソ-2-イル]-1, 3-ブタジエニル]-3-フルオロベンゾニトリル (544.6 mg, 1.00 mmol) と、テトラヒドロフラン (5 ml) の混合物に、水素化ナトリウム (55% 鉱油ディスパーション; 56.9 mg, 1.31 mmol) を加え、市販の超音波洗浄機を用いて混合物に30分間超音波を照射した。混合物を超音波洗浄機からはずし、0℃に冷却し、攪拌している中へ、上で得た粗製の 2-(アセトキシメチル)-5-[[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシメチル]ベンゾイル=クロリド (全量) を加えた。混合物を室温で40分間攪拌した。冷却後、混合物を酢酸エチルと塩化アンモニウム水溶液に分配し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。減圧下溶媒を留去して得られた油状の残留物を、シ

リカゲル30 gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2 : 1) 混合溶媒で溶出し、標記化合物368.3 mg (収率41%) を淡黄色で非晶質の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.46 (3H, dd,  $J=7, 2$  Hz), 2.15 (3H, s), 3.04 (1H, tt,  $J=11, 5$  Hz), 3.53 (1H, t,  $J=11$  Hz), 3.54 (1H, t,  $J=11$  Hz), 4.02 (1H, q,  $J=7$  Hz), 4.11-4.20 (2H, m), 4.49-4.57 (4H, m), 5.01 (1H, d,  $J=4$  Hz), 5.11 (2H, d,  $J=8$  Hz), 5.23 (2H, dd,  $J=10, 5$  Hz), 5.33 (2H, ddd,  $J=17, 6, 1$  Hz), 5.43 (1H, d,  $J=14$  Hz), 5.47-5.55 (3H, m), 5.83-5.96 (3H, m), 6.56 (1H, dd,  $J=15, 11$  Hz), 6.73 (1H, d,  $J=16$  Hz), 6.89-6.97 (3H, m), 7.33 (1H, dd,  $J=10, 1$  Hz), 7.40 (1H, dd,  $J=8, 1$  Hz), 7.42-7.46 (1H, m), 7.56-7.60 (2H, m), 7.62 (1H, dd,  $J=8, 1$  Hz), 7.85 (1H, d,  $J=1$  Hz), 7.89 (1H, s), 7.96 (1H, s)

I R スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  Liquid film  $\text{cm}^{-1}$  : 2232, 1731, 1504, 1276, 1258, 1026, 733

マスペクトル  $m/z$  (FAB) : 909 ( $M^+ + 1$ )。

(1 3) ソジウム=ヒドロゲン=4 - (アセトキシメチル) - 3 - [ [ (1 R, 2 R) - 2 - [ [トランス-2 - [ (1 E, 3 E) - 4 - (4 -シアノ-2 -フルオロフェニル) - 1, 3 -ブタジエニル] - 1, 3 -ジオキサン-5 -イル] チオ] - 1 - (2, 4 -ジフルオロフェニル) - 1 - [ (1 H-1, 2, 4 -トリアゾール-1 -イル) メチル] プロボキシ] カルボニル] ベンジル=ホスファート (標記目的化合物)

(1 2) で得た (1 R, 2 R) - 2 - [ [トランス-2 - [ (1 E, 3 E) - 4 - (4 -シアノ-2 -フルオロフェニル) - 1, 3 -ブタジエニル] - 1, 3 -ジオキサン-5 -イル] チオ] - 1 - (2, 4 -ジフルオロフェニル) - 1 - [ (1 H-1, 2, 4 -トリアゾール-1 -イル) メチル] プロピル=2 - (アセトキシメチル) - 5 - [ [ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] ベンゾアート (368.3 mg, 0.41 mmol) を、ジクロロメタン (5 ml) に溶かし、ビス (トリフェニルホスフィン) ジクロロパラジウム (14.7 mg, 0.02 mmol) と水素化トリブチルスズ (240.1 mg, 0.83 mmol) を加え、混合物を室温で1時間攪

拌した。混合物を減圧下濃縮し、残留物にヘキサン (30 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml) を加えて、混合物を室温で30分間攪拌した。混合物にメタノールを加え、含水メタノール層を分け採った。溶媒を減圧下留去し、残留物を得た。メタノール (30 ml) を加え固体を洗浄し、洗浄液を合わせ濃縮して得られた油状の残留物を、Cosmosil 75 C<sub>18</sub>-PREP (ナカライテスク製; 20 g) を用いた逆相カラムクロマトグラフィーに付し、水-メタノール (4 : 6 ~ 3 : 7) 混合溶媒で溶出した。得られたフラクションを濃縮し、凍結乾燥して、標記目的化合物 85.6 mg (収率 25%) を無色の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm : 1.44 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 2.12 (3H, s), 2.97 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.54 (1H, t, J=11 Hz), 3.55 (1H, t, J=11 Hz), 4.04 (1H, q, J=7 Hz), 4.08-4.16 (2H, m), 4.96 (2H, d, J=5 Hz), 5.03 (1H, d, J=5 Hz), 5.39 (1H, d, J=14 Hz), 5.48 (1H, d, J=14 Hz), 5.55 (1H, d, J=15 Hz), 5.61 (1H, dd, J=15, 2 Hz), 5.87 (1H, dd, J=15, 5 Hz), 6.57 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.78 (1H, d, J=16 Hz), 7.02-7.09 (2H, m), 7.10 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 7.49-7.66 (4H, m), 7.79 (1H, t, J=8 Hz), 7.86 (1H, dd, J=8, 1 Hz), 7.92 (1H, s), 7.94 (1H, d, J=1 Hz), 8.28 (1H, s)  
IR スペクトル  $\nu_{\max}$  KBr cm<sup>-1</sup> : 3433, 2231, 1733, 1503, 1384, 1141, 1120, 975, 543

マスマスペクトル m/z (FAB) : 851 (M<sup>+</sup>+1)。

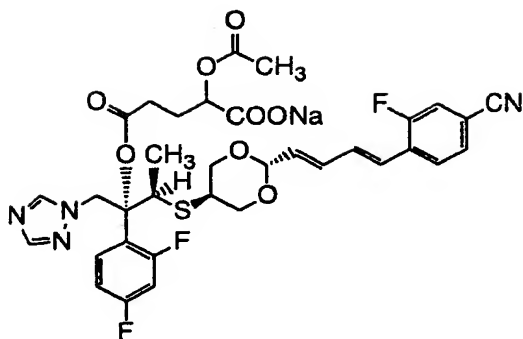
【 0 3 3 1 】

(実施例 2)

ソジウム = 2-アセトキシ-5-[(1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエニル]-1, 3-ジオキサソ-5-イル]チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロポキシ]-5-オキソペンタノアート (例示番号 4-20 のナトリウム塩)

【 0 3 3 2 】

【化 4 5】

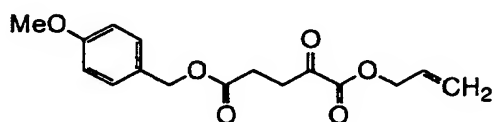


【0333】

(1) アリル = 5 - [ (4 - メトキシベンジル) オキシ ] - 2, 5 - ジオキソペンタノアート

【0334】

【化 4 6】



【0335】

2-オキソグルタル酸 (2.92 g, 20.0 mmol)、ジシクロヘキシルアミン (3.63 g, 20.0 mmol)、及びヨウ化アリル (2.01 ml, 22.0 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (30 ml) に溶かし、この混合物を 60℃ に昇温して 30 分間攪拌した。ジシクロヘキシルアミン (3.63 g, 20.0 mmol) と、4-メトキシベンジルクロリド (3.13 g, 20.0 mmol) を加え、混合物を同温で 30 分間攪拌した。冷却後、混合物を水と酢酸エチルに分配した。有機層を合わせ、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、減圧下濃縮し、油状の残留物を得た。これを、シリカゲル 85 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 5 ~ 9 : 25) 混合溶媒で溶出し、標記化合物 1.48 g (収率 24%) を、薄黄色の油状物質として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 2.70 (2H, t,  $J=7$  Hz), 3.17 (2H, t,  $J=7$  Hz), 3.81 (3H, s), 4.75 (2H, dd,  $J=6, 1$  Hz), 5.06 (2H, s), 5.33 (

1H, dd, J=10, 1 Hz), 5.41 (1H, dd, J=17, 1 Hz), 5.95 (1H, ddt, J=17, 10, 6 Hz), 6.89 (2H, d, J=9 Hz), 7.28 (2H, d, J=9 Hz)

I R スペクトル  $\nu_{\max}$   $\text{CHCl}_3$   $\text{cm}^{-1}$ : 1732, 1516, 1252, 1173, 1080, 1036

マススペクトル  $m/z$  (EI): 306 ( $M^+$ ).

(2) アリル = 2-ヒドロキシ-5-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-5-オキソペンタノアート

塩化亜鉛 (1.0 M ジエチルエーテル溶液; 8.8 ml, 8.8 mmol) をテトラヒドロフラン (5 ml) に加え、0℃にて攪拌している中へ、水素化ホウ素ナトリウム (605.3 mg, 16.0 mmol) を加えた。市販の超音波洗浄機を用いて混合物に10分間超音波を照射した。混合物を超音波洗浄機からはずして-5℃に冷却し、(1)で得たアリル = 5-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-2, 5-ジオキソペンタノアート (1.84 g, 6.0 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液を10分間かけて加えた。混合物を30分攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、溶媒を減圧下留去し、油状の残留物を得た。これを、シリカゲル 65 gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (3 : 10 ~ 2 : 5) 混合溶媒で溶出し、標記化合物 1.26 g (収率68%) を無色油状物質として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.91-2.05 (1H, m), 2.16-2.24 (1H, m), 2.43-3.58 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.23-4.27 (1H, m), 4.67 (2H, dt, J=6, 1 Hz), 5.06 (2H, s), 5.28 (1H, dt, J=10, 1 Hz), 5.34 (1H, dq, J=18, 1 Hz), 5.91 (1H, ddt, J=18, 10, 6 Hz), 6.89 (2H, d, J=9 Hz), 7.29 (2H, d, J=9 Hz)

I R スペクトル  $\nu_{\max}$   $\text{CHCl}_3$   $\text{cm}^{-1}$ : 3322, 1743, 1252, 1171

マススペクトル  $m/z$  (FAB): 309 ( $M^++1$ ).

(3) アリル = 2-アセトキシ-5-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-5-オキソペンタノアート

(2) で得たアリル = 2-ヒドロキシ-5-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-5-オキソペンタノアート (1.26 g, 4.09 mmol) を0℃にてピリジン (1

5 ml) に溶解し、塩化アセチル (481.2 mg, 6.13 mmol) を加えた。混合物を室温に昇温し、30分間攪拌した。0℃に冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、溶媒を減圧下留去して油状の残留物を得た。これを、シリカゲル60 gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 5) 混合溶媒で溶出し、標記化合物1.36 g (収率95%) を無色の油状物質として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 2.11 (3H, s), 2.12-2.30 (2H, m), 2.41-2.52 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.63 (2H, d,  $J=6$  Hz), 5.04-5.07 (1H, m), 5.06 (2H, s), 5.25 (1H, dd,  $J=10, 1$  Hz), 5.33 (1H, dd,  $J=18, 1$  Hz), 5.89 (1H, ddt,  $J=18, 10, 6$  Hz), 6.89 (2H, d,  $J=9$  Hz), 7.29 (2H, d,  $J=9$  Hz)

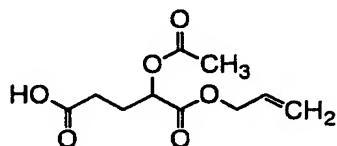
I R スペクトル  $\nu_{\text{max}}$   $\text{CHCl}_3$   $\text{cm}^{-1}$  : 1742, 1614, 1516, 1252, 1170, 1036

マスペクトル  $m/z$  (FAB) : 351 ( $M^+ + 1$ )。

(4) 4-アセトキシ-5-アリルオキシ-5-オキソペンタン酸

【0336】

【化47】



【0337】

(3) で得たアリル=2-アセトキシ-5-[ (4-メトキシベンジル) オキシ ] -5-オキソペンタノアート (1.36 g, 3.88 mmol) 、アニソール (1.50 g, 13.87 mmol) 、及びトリフルオロ酢酸 (3 ml) を、実施例1-(11) と同様な方法で反応させ処理することにより、標記化合物1.04 g (収率定量的) を得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 2.15 (3H, s), 2.18 (1H, ddd,  $J=16, 8, 1$  Hz), 2.23-2.30 (1H, m), 2.45-2.59 (2H, m), 4.65 (2H, dt,  $J=6, 1$

Hz), 5.09 (1H, dd, J=8, 5 Hz), 5.27 (1H, dt, J=17, 1 Hz), 5.35 (1H, dd, J=10, 1 Hz), 5.91 (1H, ddt, J=17, 10, 6 Hz)

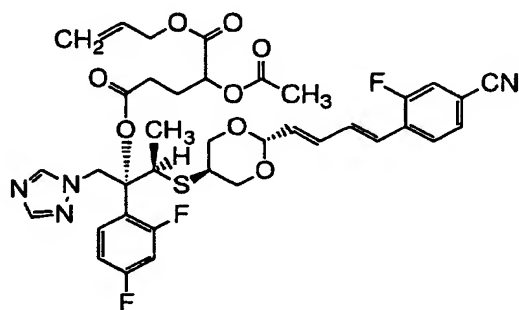
I R スペクトル  $\nu_{\max}$   $\text{CHCl}_3$   $\text{cm}^{-1}$ : 1746, 1714, 1375, 1276, 1248, 1184, 1077

マススペクトル  $m/z$  (FAB): 231 ( $M^+ + 1$ ).

(5) アリル = 2-アセトキシ-5-[(1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエニル]-1, 3-ジオキサン-5-イル]チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロポキシ]-5-オキソペンタノアート

【0338】

【化48】



【0339】

(4) で得た 4-アセトキシ-5-アリルオキシ-5-オキソペンタン酸 (34.5 mg, 1.50 mmol) 及び塩化オキサリル (209.4 mg, 1.65 mmol) を、実施例 1-(12) と同様な方法で反応させ処理することにより、粗製の 4-アセトキシ-5-アリルオキシ-5-オキソペンタノイル=クロリドを得た。

【0340】

参考例 1 で述べる 4-[(1E, 3E)-4-[[トランス-5-[[[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキサン-2-イル]-1, 3-ブタジエニル]-3-フルオロベンゾニトリル (542.6 mg, 1.00 mmol)、水素化ナトリウム (55% 鉱油ディスパーション



; 96.0 mg, 2.20 mmol)、及び、上で得た粗製の4-アセトキシ-5-アリルオキシ-5-オキソペンタノイル=クロリドを、テトラヒドロフラン (7 ml) 中、実施例1-(12)と同様な方法で反応させ処理することにより、抽出後、標記化合物の粗製品を油状物として得た。それを、シリカゲル50 gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1) 混合溶媒で溶出して、標記化合物と原料4-[(1E, 3E)-4-[トランス-5-[[ (1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] チオ]-1, 3-ジオキサン-2-イル]-1, 3-ブタジエニル]-3-フルオロベンゾニトリルの混合物 567.4 mg (標記化合物含量 283 mg相当) を得た。

(6) ソジウム=2-アセトキシ-5-[(1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエニル]-1, 3-ジオキサン-5-イル] チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロポキシ]-5-オキソペンタノアート (標記目的化合物)

(5) で得たアリル=2-アセトキシ-5-[(1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエニル]-1, 3-ジオキサン-5-イル] チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロポキシ]-5-オキソペンタノアートと4-[(1E, 3E)-4-[トランス-5-[[ (1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] チオ]-1, 3-ジオキサン-2-イル]-1, 3-ブタジエニル]-3-フルオロベンゾニトリルの混合物 (全量)、ビス (トリフェニルホスフィン) ジクロロパラジウム (12.9 mg, 0.018 mmol)、及び水素化トリブチルスズ (116.4 mg, 0.40 mmol) を、実施例1-(13)と同様な方法で反応させ処理することにより、標記目的化合物の粗製品を油状物として得た。これをCosmosil 75 C<sub>18</sub>-PREP (ナカライテスク製; 20 g) を用いた逆相カラムクロマトグラフィーに付し、水-メタノール (4:6~3:7) 混合溶媒で溶出した。得

られたフラクションを濃縮し、凍結乾燥して、標記目的化合物86.0 mg ( (5) よりの通算収率12%) を無色の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm : 1.31 (3H, dd, J=7, 1 Hz), 2.11 (3H, s), 2.04-2.27 (2H, m), 2.45-2.62 (2H, m), 3.01 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.52 (1H, t, J=11 Hz), 3.53 (1H, t, J=11 Hz), 3.82 ((1/2)H, q, J=7 Hz), 3.84 ((1/2)H, q, J=7 Hz), 4.11-4.21 (2H, m), 4.86-4.91 (1H, m), 5.04 (1H, d, J=4 Hz), 5.41 (1H, d, J=15 Hz), 5.46 (1H, dd, J=15, 2 Hz), 5.87 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.59 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.79 (1H, d, J=15 Hz), 6.97-7.05 (2H, m), 7.09 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 7.50-7.55 (3H, m), 7.78 (1H, t, J=8 Hz), 7.98 ((1/2)H, s), 7.99 ((1/2)H, s), 8.31 ((1/2)H, s), 8.33 ((1/2)H, s)

I R スペクトル  $\nu_{\max}$  KBr cm<sup>-1</sup> : 3436, 2231, 1734, 1615, 1417, 1385, 1257, 1142, 1051

マスペクトル m/z (FAB) : 737 (M<sup>+</sup>+1)。

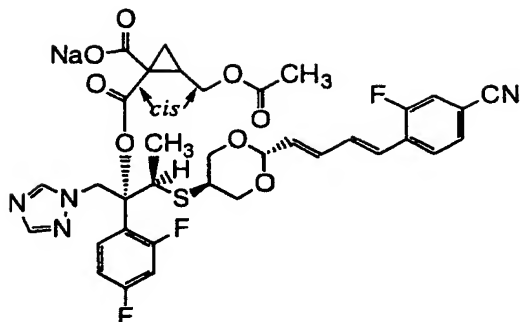
【 0 3 4 1 】

(実施例 3)

ソジウム = [ (1 R, 2 R) - 2 - [ [トランス - 2 - [ (1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [ (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロピル] = トランス - 2 - (アセトキシメチル) - 1, 1 - シクロプロパンジカルボキシラート (例示番号6-2のナトリウム塩)

【 0 3 4 2 】

【化 49】

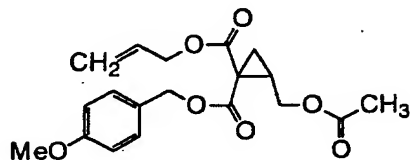


【0343】

(1) アリル=4-メトキシベンジル=シス-2-(アセトキシメチル)-1,1-シクロプロパンジカルボキシラート

【0344】

【化 50】



【0345】

アリル=2-オキソ-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキシラート (J. Org. Chem., 54巻, 5684頁 (1989年) に記載; 644.2 mg, 3.54 mmol) をアリルアルコールに溶かし、水酸化カリウム (178.6 mg, 3.18 mmol) を加え、混合物を室温で20分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、真空ポンプで乾燥して非晶質の固体を得た。これをN, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解し、4-メトキシベンジル=クロリド (664.0 mg, 4.11 mmol) を加え、混合物を80℃で20分間攪拌した。混合物を冷却後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、溶媒を減圧下留去し油状の残留物を得た。これをジクロロメタン (10 ml) に溶かし、0℃にて、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン (432.0 mg, 3.54 mmol) と塩化アセチル (277.6 mg, 3.54 mmol) を加えた。混合

物を同温で1時間攪拌後、水を加えて反応を停止し、生成物をジクロロメタンで抽出した。抽出液を減圧下濃縮して油状の残留物を得た。これを、シリカゲル35 gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン（1：4～1：2）混合溶媒で溶出して、標記化合物521.9 mg（収率41%）を無色油状物質として得た。

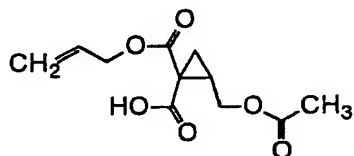
NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.48 (1H, dd,  $J=9, 5$  Hz), 1.57 (1H, dd,  $J=8, 5$  Hz), 1.95 (3H, s), 2.25-2.32 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.93 (1H, dd,  $J=12, 8$  Hz), 4.19 (1H, dd,  $J=12, 6$  Hz), 4.55-4.66 (2H, m), 5.11 (1H, d,  $J=12$  Hz), 5.15 (1H, d,  $J=12$  Hz), 5.21 (1H, d,  $J=11$  Hz), 5.29 (1H, dt,  $J=17, 1$  Hz), 5.83 (1H, ddt,  $J=17, 11, 5$  Hz), 6.88 (2H, d,  $J=8$  Hz), 7.30 (2H, d,  $J=8$  Hz)

I R スペクトル  $\nu_{\text{max}}$   $\text{CHCl}_3$   $\text{cm}^{-1}$  : 1730, 1516, 1321, 1255, 1132, 1035, 909  
 マススペクトル  $m/z$  (FAB) : 363 ( $M^+ + 1$ ).

(2) アリル=ヒドロゲン=トランス-2-(アセトキシメチル)-1,1-シクロプロパンジカルボキシラート

【0346】

【化51】



【0347】

(1) で得たアリル=4-メトキシベンジル=シス-2-(アセトキシメチル)-1,1-シクロプロパンジカルボキシラート (521.9 mg, 1.44 mmol)、アニソール (600 mg, 5.55 mmol)、及びトリフルオロ酢酸 (3 ml) を、実施例1-(11)と同様な方法で反応させ処理することにより、標記化合物340.1 mg（収率97%）を得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.99 (1H, dd,  $J=9, 4$  Hz), 2.02 (1H, dd,  $J=9, 5$  Hz), 2.05 (3H, s), 2.40-2.48 (1H, m), 4.17 (1H, dd,  $J=12$ ,

9 Hz), 4.58 (1H, dd, J=12, 5 Hz), 4.64-4.75 (2H, m), 5.34 (1H, d, J=10 Hz), 5.35 (1H, d, J=17 Hz), 5.88 (1H, ddt, J=17, 10, 5 Hz)

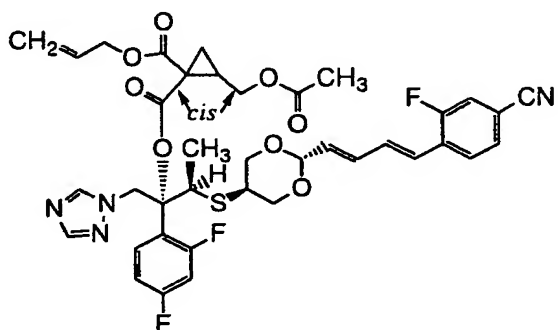
I R スペクトル  $\nu_{\max}$   $\text{CHCl}_3$   $\text{cm}^{-1}$ : 1758, 1679, 1410, 1373, 1153, 1036

マススペクトル  $m/z$  (FAB): 243 ( $M^+ + 1$ ).

(3) アリル = (1 R, 2 R) - 2 - [ [トランス-2 - [ (1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ-2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン-5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [ (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール-1 - イル) メチル] プロピル = シス-2 - (アセトキシメチル) - 1, 1 - シクロプロパンジカルボキシラート

【0348】

【化52】



【0349】

(2) で得たアリル = ヒドロゲン = トランス-2 - (アセトキシメチル) - 1, 1 - シクロプロパンジカルボキシラート (333.8 mg, 1.38 mmol) 及び塩化オキサリル (159.5 mg, 1.26 mmol) を、実施例 1 - (12) と同様な方法で反応させ処理することにより、粗製のシス-2 - (アセトキシメチル) - 1 - [ (アリルオキシ) カルボニル] シクロプロパンカルボキシル = クロリドを得た。

【0350】

参考例 1 で述べる 4 - [ (1 E, 3 E) - 4 - [トランス-5 - [ [ (1 R, 2 R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ-1 - メチル-3 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール-1 - イル) プロピル] チオ] - 1, 3 - ジオキサン-2 - イル] - 1, 3 - ブタジエニル] - 3 - フルオロベンゾニトリル (547.0 mg, 1.01 mmol)、水素化ナトリウム (55% 鉱油ディスパーション

; 57.2 mg, 1.31 mmol)、及び、上で得た粗製のシス-2-(アセトキシメチル)-1-[(アリルオキシ)カルボニル]シクロプロパンカルボキシル=クロリド(全量)を、テトラヒドロフラン(5 ml)中、実施例1-(12)と同様な方法で反応させ処理することにより、抽出後、標記化合物の粗製品を油状物として得た。それを、シリカゲル50 gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1)混合溶媒で溶出して、標記化合物と原料4-[(1E, 3E)-4-[トランス-5-[[ (1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキサン-2-イル]-1, 3-ブタジエニル]-3-フルオロベンゾニトリルの混合物669.3 mg(標記化合物含量 270.5 mg相当)を得た。

(4) ソジウム=[(1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエニル]-1, 3-ジオキサン-5-イル]チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロピル]=トランス-2-(アセトキシメチル)-1, 1-シクロプロパンジカルボキシラート(標記目的化合物)

(3) で得たアリル=(1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエニル]-1, 3-ジオキサン-5-イル]チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロピル=シス-2-(アセトキシメチル)-1, 1-シクロプロパンジカルボキシラートと4-[(1E, 3E)-4-[トランス-5-[[ (1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキサン-2-イル]-1, 3-ブタジエニル]-3-フルオロベンゾニトリルの混合物(全量)、ビス(トリフェニルホスフィン)ジクロロパラジウム(12.4 mg, 0.018 mmol)、及び水素化トリブチルスズ(112.9 mg, 0.39 mmol)を、実施例1-(13)と同様な方法で反応させ処理することにより、標記目的化合物の粗製品を油状

物として得た。これをCosmosil 75 C<sub>18</sub>-PREP (ナカライテスク製; 50 g) を用いた逆相カラムクロマトグラフィーに付し、水-メタノール (1 : 1 ~ 3 : 7) 混合溶媒で溶出した。得られたフラクションを濃縮し、凍結乾燥して、標記目的物 100.1 mg (収率38%) を無色の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm : 1.06 ((1/2)H, dd, J=6, 4 Hz), 1.27-1.31((1/2)H, overlapped), 1.29 ((3/2)H, dd, J=7, 2 Hz), 1.32 ((3/2)H, J=7, 1 Hz), 1.43 ((1/2)H, dd, J=9, 4 Hz), 1.44 ((1/2)H, dd, J=9, 4 Hz), 1.86-1.94 ((1/2)H, m), 1.97-2.04 ((1/2)H, m), 2.03 ((3/2)H, s), 2.05 ((3/2)H, s), 2.99 ((1/2)H, tt, J=11, 5 Hz), 3.09 ((1/2)H, tt, J=11, 5 Hz), 3.51 ((1/2)H, t, J=11 Hz), 3.53 ((1/2)H, t, J=11 Hz), 3.54 ((1/2)H, t, J=11 Hz), 3.55 ((1/2)H, t, J=11 Hz), 3.68 ((1/2)H, q, J=7 Hz), 3.73 ((1/2)H, q, J=7 Hz), 4.04-4.30 (4H, m), 5.02 ((1/2)H, d, J=5 Hz), 5.04 ((1/2)H, d, J=5 Hz), 5.35 ((1/2)H, d, J=15 Hz), 5.41 ((1/2)H, d, J=15 Hz), 5.48 ((1/2)H, dd, J=15, 2 Hz), 5.53 ((1/2)H, d, J=15 Hz), 5.87 (1H, dd, J=15, 5 Hz), 6.59 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.76 (1H, d, J=16 Hz), 6.90-7.02 (2H, m), 7.09 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 7.49-7.54 (2H, m), 7.78 (1H, t, J=8 Hz), 7.86 ((1/2)H, s), 7.93 ((1/2)H, dt, J=9, 7 Hz), 7.97 ((1/2)H, s), 8.39 ((1/2)H, dt, J=9, 7 Hz), 8.58 ((1/2)H, s), 8.68 ((1/2)H, s)

I R スペクトル  $\nu_{\max}$  KBr cm<sup>-1</sup> : 3430, 2231, 1733, 1612, 1504, 1370, 1243, 1140, 1051, 972

マスペクトル m/z (FAB) : 749 (M<sup>+</sup>+1)。

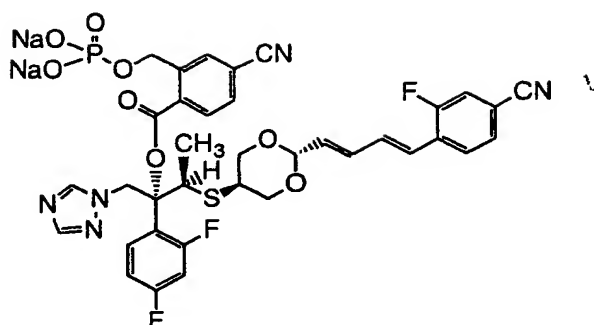
【 0 3 5 1 】

(実施例 4)

ジソジウム=5-シアノ-2-[[ (1R, 2R)-2-[[トランス-2-[[ (1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエニル]-1, 3-ジオキサネ-5-イル] チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[[ (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロポキシ] カルボニル] ベンジル=ホスファート (例示番号5-17の二ナトリウム塩)

【 0 3 5 2 】

【化 5 3】



【 0 3 5 3 】

(1) 2, 4-ビス (アセトキシメチル) 安息香酸メチル

2, 4-ビス (ブロモメチル) 安息香酸メチル (Chem. Ber., 127 巻, 2081 頁 (1994 年) に記載 ; 13.3 g, 41.3 mmol) 及び酢酸ナトリウム (16.4 g, 200 mmol) を、実施例 1 - (5) と同様な方法で反応させ処理することにより、抽出後、標記化合物の粗製品を得た。これを、シリカゲル 200 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (3 : 17 ~ 3 : 5) 混合溶媒で溶出して標記化合物 6.35 g (収率 55%) を、油状物質として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 2.14 (3H, s), 2.16 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.15 (2H, s), 5.52 (2H, s), 7.37 (1H, d,  $J=8$  Hz), 7.46 (1H, s), 7.99 (1H, d,  $J=8$  Hz)

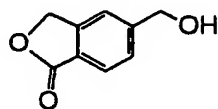
I R スペクトル  $\nu_{\text{max}}$   $\text{CHCl}_3$   $\text{cm}^{-1}$  : 1737, 1255, 1056

マススペクトル  $m/z$  (FAB) : 281 ( $M^+ + 1$ )。

(2) 5- (ヒドロキシメチル) - 1 (3 H) - イソベンゾフラノン

【 0 3 5 4 】

【化 5 4】



【 0 3 5 5 】

(1) で得た 2, 4-ビス (アセトキシメチル) 安息香酸メチル (6.35 g, 22



.7 mmol) と炭酸カリウム (373.2 mg, 2.7 mmol) を、実施例 1 - (6) と同様な方法で反応させ処理することにより、抽出後、標記化合物の粗製品を得た。これを、シリカゲル 200 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ジクロロメタン (0 : 1 ~ 1 : 10) 混合溶媒で溶出して標記化合物 2.94 g (収率 79%) を融点 126 °C を有する無色の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 4.87 (2H, s), 5.33 (2H, s), 7.51 (1H, d,  $J=8$  Hz), 7.55 (1H, s), 7.92 (1H, d,  $J=8$  Hz)

I R スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  KBr  $\text{cm}^{-1}$  : 3422, 1738, 1138, 1076, 768

マススペクトル  $m/z$  (EI) : 164 ( $M^+$ )。

(3) 1-オキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-カルバルデヒド

(2) で得た 5-(ヒドロキシメチル)-1 (3H)-イソベンゾフラノン (2.94 g, 17.9 mmol) をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶かし、活性二酸化マンガ (31 g) を加えた。混合物を室温で 30 分間攪拌後、活性二酸化マンガ (3 g) を追加した。更に 30 分間攪拌後、混合物をろ過した。固体をテトラヒドロフランで洗浄し、有機層を合わせて減圧下濃縮し、固体の残留物を得た。これを、シリカゲル 150 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ジクロロメタン (0 : 1 ~ 1 : 10) 混合溶媒で溶出した。減圧下濃縮して得た固体を、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 2) 混合溶媒で洗浄し、標記化合物 2.01 g (収率 69%) を融点 160 °C を有する固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 5.43 (2H, s), 8.03 (1H, s), 8.06 (1H, d,  $J=8$  Hz), 8.11 (1H, d,  $J=8$  Hz), 10.18 (1H, s)

I R スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  KBr  $\text{cm}^{-1}$  : 1758, 1699, 1355, 1323, 1049, 993

マススペクトル  $m/z$  (EI) : 162 ( $M^+$ )。

(4) 1-オキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-カルボニトリル

(3) で得た 1-オキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-カルバルデヒド (2.01 g, 12.4 mmol) をテトラヒドロフラン (50 ml) に懸濁させ、0 °C に冷却し、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.04 g, 14.9 mmol) の水酸化ナトリウム水溶液 (1.0 N; 14.8 ml, 14.8 mmol) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した後、減圧下、溶媒量が 3 分の 1 程度になるまで濃縮した。これに水を加え酢酸エ

チルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、減圧下溶媒を留去し、粗製の 1-オキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-カルバルデヒド=オキシムを固体で得た。これをテトラヒドロフラン (50 ml) に溶解し、0℃に冷却してトリエチルアミン (3.04 g, 30 mmol) 及び無水トリフルオロ酢酸 (3.13 g, 14.9 mmol) を加えた。混合物を同温で30分間攪拌後室温に昇温し更に30分間攪拌した。混合物を再び0℃に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧下濃縮して固体の残留物を得た。これをシリカゲル150 gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ジクロロメタン (0 : 1 ~ 1 : 10) 混合溶媒で溶出して、標記化合物1.57 g (収率79%) を融点 200-201 °C を有する固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 5.40 (2H, s), 7.84 (1H, s), 7.85 (1H, d,  $J=9$  Hz), 8.12 (1H, d,  $J=9$  Hz)

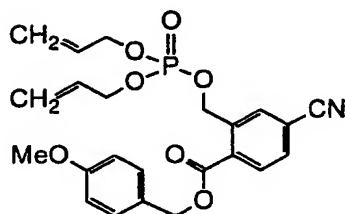
I R スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  KBr  $\text{cm}^{-1}$  : 1760, 1055, 1003, 681

マススペクトル  $m/z$  (EI) : 159 ( $M^+$ )。

(5) 4-メトキシベンジル=2-[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシメチル]-4-シアノベンゾアート

【0356】

【化55】



【0357】

(4) で得た 1-オキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-カルボニトリル (1.56 g, 9.78 mmol) をテトラヒドロフラン (15 ml) に懸濁させ、水酸化ナトリウム水溶液 (1.008 N; 9.70ml, 9.78 mmol) を加えた。混合物を室温で15分間攪拌後、溶媒を減圧下留去し、残留物を真空ポンプで乾燥して非晶質の固

体を得た。これをN, N-ジメチルホルムアミド (30 ml) に溶解し、4-メトキシベンジル=クロリド (1.53 g, 9.78 mmol) を加え、混合物を80℃で5分間攪拌した。混合物を0℃に冷却後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和塩化ナトリウムで洗浄し、溶媒を減圧下留去して油状の残留物を得た。これを、ジクロロメタン (50ml) に溶解し、0℃にてテトラゾール (1.40 g, 20 mmol) とビス (アリルオキシ) (ジイソプロピルアミノ) ホスフィン (Tetrahedron Lett., 30巻, 4219頁 (1989年) ; 3.43 g, 14 mmol) を加え、混合物を同温で5分間攪拌した。混合物を室温に昇温し20分間攪拌した後、メタノール (0.5 ml) を加えた。混合物10分間攪拌した後0℃に冷却し、tert-ブチルヒドロペルオキシド (3 ml) を加え、混合物を室温に昇温し、20分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及びチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、混合物を10分間攪拌した後、酢酸エチルと水に分配した。有機層を合わせ、溶媒を減圧下留去して得られた残留物を、シリカゲル120 gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (2 : 3) 混合溶媒で溶出し、固体と油状物質の混合物を得た。これを酢酸エチルーヘキサン混合溶媒で洗浄し、洗液を濃縮して残留物を得た。この残留物を、シリカゲル50 gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (2 : 3) 混合溶媒で溶出し、標記化合物1.18 g (収率26%) を無色の油状物質として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 3.82 (3H, s), 4.58-4.62 (4H, m), 5.29 (2H, dd,  $J=10$ , 1 Hz), 5.29 (2H, s), 5.39 (2H, dd,  $J=17$ , 1 Hz), 5.53 (2H, d,  $J=7$  Hz), 5.96 (2H, ddt,  $J=17$ , 10, 5 Hz), 6.92 (2H, d,  $J=9$  Hz), 7.37 (2H, d,  $J=9$  Hz), 7.65 (1H, dd,  $J=8$ , 2 Hz), 8.00 (1H, br s), 8.09 (1H, d,  $J=8$  Hz)

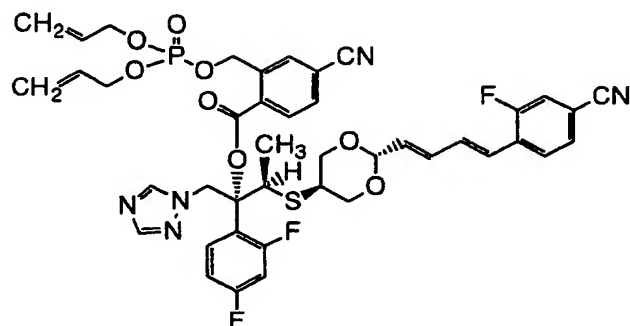
I R スペクトル  $\nu_{\text{max}}$   $\text{CHCl}_3$   $\text{cm}^{-1}$  : 2237, 1721, 1613, 1516, 1266, 1031, 990  
 マススペクトル  $m/z$  (FAB) : 458 ( $M^+ + 1$ )。

(6) (1 R, 2 R) - 2 - [ [トランス-2 - [ (1 E, 3 E) - 4 - (4-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサ-5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [ (1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル=2 - [[ビス (アリル

オキシ) ホスホリル] オキシメチル] -4-シアノベンゾアート

【0358】

【化56】



【0359】

(5) で得た 4-メトキシベンジル = 2-[[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] -4-シアノベンゾアート (949.1 mg, 2.07 mmol) とアニソール (1.0 g, 9.2 mmol) の混合物を 0°C に冷却し、トリフルオロ酢酸 (5 ml) を加えた。室温に昇温し 15 分間放置した後、混合物をトルエンで薄め、減圧下で濃縮して揮発性成分を除いた (合計 3 回)。ヘキサンを加え、上澄み液を除いて、粗製の 2-[[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] -4-シアノ安息香酸を得た。これをジクロロメタン (20 ml) に溶かし、0°C に冷却し塩化オキサリル (1.27 g, 10 mmol) 及び N, N-ジメチルホルムアミド (15  $\mu$ l) を加えた。混合物を室温に昇温し 30 分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残留物をトルエンで薄め、減圧下で濃縮して揮発性成分を除き (合計 3 回)、粗製の 2-[[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] -4-シアノベンゾイル = クロリドを得た。

【0360】

参考例 1 で述べる 4-[(1E, 3E)-4-[トランス-5-[[ (1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] チオ]-1, 3-ジオキサソ-2-イル]-1, 3-ブタジエニル]-3-フルオロベンゾニトリル (759.6 mg, 1.40 mmol)、水素化ナトリウム (55% 鉱油ディスパーション

; 73.3 mg, 1.68 mmol)、及び、上で得た粗製の 2-[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシメチル]-4-シアノベンゾイル=クロリドを、テトラヒドロフラン(8 ml)中、実施例 1-(12)と同様な方法で反応させ処理することにより、抽出後、標記化合物の粗製品を油状物として得た。それを、シリカゲル 60 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(2:1~5:1)混合溶媒で溶出して、標記化合物 656.9 mg(収率 54%)を、薄黄色アモルファス状固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.43 (3H, dd,  $J=7, 2$  Hz), 3.01 (1H, tt,  $J=11, 5$  Hz), 3.48 (1H, t,  $J=11$  Hz), 3.52 (1H, t,  $J=11$  Hz), 4.01 (1H, q,  $J=7$  Hz), 4.09 (1H, ddd,  $J=11, 5, 2$  Hz), 4.17 (1H, ddd,  $J=11, 5, 2$  Hz), 4.56-4.62 (4H, m), 4.99 (1H, d,  $J=4$  Hz), 5.29 (2H, d,  $J=11$  Hz), 5.38 (2H, dd,  $J=17, 1$  Hz), 5.45-5.50 (4H, m), 5.83 (1H, dd,  $J=15, 4$  Hz), 5.95 (2H, ddt,  $J=17, 11, 5$  Hz), 6.56 (1H, dd,  $J=15, 10$  Hz), 6.75 (1H, d,  $J=16$  Hz), 6.93-6.96 (2H, m), 6.94 (1H, dd,  $J=16, 10$  Hz), 7.33-7.39 (2H, m), 7.40 (1H, dd,  $J=8, 1$  Hz), 7.58 (1H, t,  $J=8$  Hz), 7.69 (1H, dd,  $J=8, 1$  Hz), 7.82 (1H, d,  $J=8$  Hz), 7.87 (1H, s), 7.91 (1H, s), 8.03 (1H, s)

I R スペクトル  $\nu_{\text{max}}$   $\text{CHCl}_3$   $\text{cm}^{-1}$  : 2235, 1729, 1616, 1504, 1277, 1141, 1028, 991

マスマスペクトル  $m/z$  (FAB) : 862 ( $M^+ + 1$ )。

(7) ジソジウム=5-シアノ-2-[[[(1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1,3-ブタジエニル]-1,3-ジオキサソ-5-イル]チオ]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロポキシ]カルボニル]ベンジル=ホスファート(標記目的化合物)

(6) で得た (1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1,3-ブタジエニル]-1,3-ジオキサソ-5-イル]チオ]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロピル=2-[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシメチル]-4-シアノベンゾアート (643.1 m

g, 0.75 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)ジクロロパラジウム(26.2 mg, 0.037 mmol)、及び水素化トリブチルスズ(534 mg, 1.83 mmol)を、実施例 1-(13)と同様な方法で反応させ処理することにより、標記目的化合物の粗製品を油状物として得た。これをCosmosil 75 C<sub>18</sub>-PREP(ナカライテスク製; 25 g)を用いた逆相カラムクロマトグラフィーに付し、水-メタノール(4:6~3:7)混合溶媒で溶出した。得られたフラクションを濃縮し、凍結乾燥して、標記目的化合物488.3 mg(収率79%)を無色の固体として得た。

NMR スペクトル(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm : 1.40 (3H, dd, J=7, 1 Hz), 3.02 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.45 (1H, t, J=11 Hz), 3.53 (1H, t, J=11 Hz), 4.00 (1H, q, J=7 Hz), 4.02 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.16 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 5.01 (1H, d, J=4 Hz), 5.21 (1H, dd, J=17, 5 Hz), 5.36 (1H, dd, J=17, 6 Hz), 5.55 (2H, s), 5.86 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.57 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.80 (1H, d, J=15 Hz), 7.02-7.08 (2H, m), 7.10 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 7.49-7.58 (3H, m), 7.66 (1H, dd, J=8, 1 Hz), 7.80 (1H, t, J=8 Hz), 7.83 (1H, d, J=8 Hz), 7.96 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.50 (1H, s)

I R スペクトル  $\nu_{\max}$  KBr cm<sup>-1</sup> : 3422, 2232, 1731, 1615, 1503, 1276, 1257, 1140, 1053, 977

マスマスペクトル m/z (FAB) : 826 (M<sup>+</sup>+1)

比旋光度  $[\alpha]_D^{25}$  +31.7° (c=0.97, MeOH)。

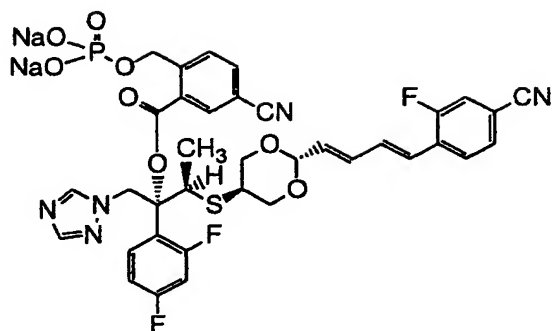
【0361】

(実施例5)

ジソジウム=4-シアノ-2-[[[(1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエニル]-1, 3-ジオキサネ-5-イル]チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロポキシ]カルボニル]ベンジル=ホスファート(例示番号5-16の二ナトリウム塩)

【0362】

【化 57】

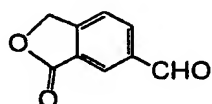


【0363】

(1) 1-オキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-6-カルバルデヒド

【0364】

【化 58】



【0365】

実施例 1-(4) 又は 1-(6) で得た 6-(ヒドロキシメチル)-1(3H)-イソベンゾフラン-1(3H)-オン (3.25 g, 20.8 mmol) 及び活性二酸化マンガン (33 g) を、実施例 4-(3) と同様な方法で反応させ処理することにより、標記目的化合物の粗製品を固体として得た。これを、シリカゲル 40 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶出して、標記化合物 2.45 g (収率 76%) を、融点 134°C を有する固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 5.42 (2H, s), 7.69 (1H, d,  $J=8$  Hz), 8.25 (1H, dd,  $J=8, 1$  Hz), 8.42 (1H, s), 10.14 (1H, s)

IR スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  KBr  $\text{cm}^{-1}$  : 1764, 1707, 1154, 1120, 1000, 770

マスペクトル  $m/z$  (EI) : 162 ( $\text{M}^+$ )。

(2) 1-オキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-6-カルボニトリル

(1) で得た 1-オキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-カルバルデヒド (2.42 g, 14.9 mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.35 g, 19.4 mmol)

）、及び水酸化ナトリウム水溶液（1.0 N；19.3 ml，19.3 mmol）を、実施例 4 - （4）と同様な方法で反応させ処理することにより、粗製の 1 - オキソー 1，3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 6 - カルバルデヒド = オキシムを固体で得た。この粗製物とトリエチルアミン（3.92 g，39 mmol）及び無水トリフルオロ酢酸（4.08 g，19.4 mmol）を実施例 4 - （4）と同様な方法で反応させ処理することにより、抽出、濃縮して固体の残留物を得た。これを、シリカゲル 50 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ジクロロメタン（0 : 1 ~ 1 : 10）混合溶媒で溶出し、標記化合物 1.67 g（収率 70%）を、融点 195 - 196°C を有する固体として得た。

NMR スペクトル（400 MHz，CDCl<sub>3</sub>） $\delta$  ppm : 5.42 (2H, s)，7.67 (1H, d, J=8 Hz)，7.97 (1H, dd, J=8, 1 Hz)，8.24 (1H, br s)

IR スペクトル  $\nu_{\max}$  KBr cm<sup>-1</sup> : 2238, 1765, 1464, 1134, 1056, 1006, 771  
 マススペクトル m/z (EI) : 159 (M<sup>+</sup>)。

（3）4 - メトキシベンジル = 2 - [[ビス（アリルオキシ）ホスホリル]オキシメチル] - 5 - シアノベンゾアート

（2）で得た 1 - オキソー 1，3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 6 - カルボニトリル（1.66 g，10.5 mmol）を、実施例 4 - （5）と同様な方法で、水酸化ナトリウム水溶液（1.008 N；10.38 ml，10.46 mmol）、4 - メトキシベンジル = クロリド（1.64 g，10.5 mmol）、テトラゾール（1.47 g，20.9 mmol）、ビス（アリルオキシ）（ジイソプロピルアミノ）ホスフィン（Tetrahedron Lett., 30 巻，4219 頁（1989 年）；3.68 g，15 mmol）、及び tert-ブチルヒドロペルオキシド（3 ml）と反応させ処理することにより、抽出して固体（原料）と油状物質の混合物である残留物を得た。これを酢酸エチル - ヘキサン混合溶媒で洗浄し、洗液を濃縮して残留物を得た。これを、シリカゲル 40 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン混合溶媒（1 : 1 ~ 3 : 2）で溶出し、固体と油状物質の混合物を得た。これを更に、酢酸エチル - ヘキサン混合溶媒で洗浄し、洗液を濃縮して残留物を得た。これを更に、シリカゲル 40 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン（2 : 3）混合溶媒で溶出し、標記化合物 737.9 mg（収率 15%）を無色の油状物質として得た。



NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 3.83 (3H, s), 4.57-4.61 (4H, m), 5.27 (2H, dd,  $J=11$ , 1 Hz), 5.29 (2H, s), 5.37 (2H, dd,  $J=17$ , 1 Hz), 5.58 (2H, d,  $J=7$  Hz), 5.94 (2H, ddt,  $J=17$ , 11, 5 Hz), 6.94 (2H, d,  $J=9$  Hz), 7.38 (2H, d,  $J=9$  Hz), 7.83 (1H, dd,  $J=8$ , 1 Hz), 7.87 (1H, d,  $J=8$  Hz), 8.30 (1H, d,  $J=1$  Hz)

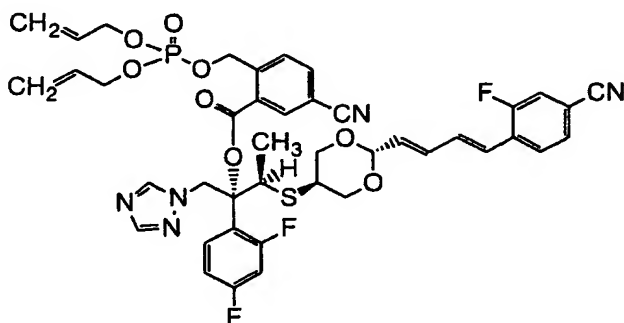
I R スペクトル  $\nu_{\text{max}}$   $\text{CHCl}_3$   $\text{cm}^{-1}$ : 2236, 1722, 1516, 1255, 1175, 1031

マスペクトル  $m/z$  (FAB): 458 ( $M^+ + 1$ ).

(4) (1R, 2R) - 2 - [ [トランス - 2 - [ (1E, 3E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサ - ン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [ (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロピル = 2 - [[ビス (アリル オキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 5 - シアノベンゾアート

【0366】

【化59】



【0367】

(3) で得た 4 - メトキシベンジル = 2 - [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 5 - シアノベンゾアート (737 mg, 1.61 mmol)、アニソール (1.0 g, 9.2 mmol)、及びトリフルオロ酢酸 (5 ml) を実施例 4 - (6) と同様な方法で反応させ処理することにより、粗製の 2 - [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 5 - シアノ安息香酸を得た。これと塩化オキサリル (1.27 g, 10 mmol) 及び N, N - ジメチルホルムアミド (15  $\mu$ l) を実施例 4 - (6) と同様な方法で反応させ処理することにより、粗製の 2 - [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 5 - シアノベンゾイル = クロリドを得た。

【0368】

参考例1で述べる4-[(1E, 3E)-4-[トランス-5-[[ (1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキサン-2-イル]-1, 3-ブタジエニル]-3-フルオロベンゾニトリル (651.1 mg, 1.20 mmol)、水素化ナトリウム (55%鉱油ディスパーション; 62.8 mg, 1.44 mmol)、及び、上で得た粗製の2-[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシメチル]-5-シアノベンゾイル=クロリドを、テトラヒドロフラン (8 ml) 中、実施例1-(12)と同様な方法で反応させ処理することにより、抽出後、標記化合物の粗製品を油状物として得た。それを、シリカゲル60 gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1~3:1) 混合溶媒で溶出して、標記化合物237.5 mg (収率23%) を、薄黄色アモルファス状固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.45 (3H, dd,  $J=7, 2$  Hz), 3.02 (1H, tt,  $J=12, 5$  Hz), 3.54 (1H, t,  $J=12$  Hz), 3.55 (1H, t,  $J=12$  Hz), 4.00 (1H, q,  $J=7$  Hz), 4.14-4.19 (2H, m), 4.58-4.61 (4H, m), 5.01 (1H, d,  $J=4$  Hz), 5.26 (2H, dd,  $J=10, 1$  Hz), 5.36 (2H, d,  $J=17$  Hz), 5.47 (2H, s), 5.52 (2H, d,  $J=7$  Hz), 5.87 (1H, dd,  $J=15, 4$  Hz), 5.94 (2H, ddt,  $J=17, 10, 6$  Hz), 6.58 (1H, dd,  $J=15, 11$  Hz), 6.73 (1H, d,  $J=16$  Hz), 6.90-7.00 (3H, m), 7.31-7.37 (2H, m), 7.40 (1H, dd,  $J=8, 1$  Hz), 7.57 (1H, t,  $J=8$  Hz), 7.88-7.92 (4H, m), 8.18 (1H, s)

IR スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  KBr  $\text{cm}^{-1}$  : 2232, 1731, 1615, 1504, 1276, 1142, 1027  
 マススペクトル  $m/z$  (FAB) : 862 ( $M^+ + 1$ )。

(5) ジソジウム=4-シアノ-2-[[ (1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエニル]-1, 3-ジオキサン-5-イル]チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロポキシ]カルボニル]ベンジル=ホスファート (標記目的化合物)

(4) で得た (1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-

— (4-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサン-5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル = 2 - [[ビス(アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 5-シアノベンゾアート (230.5 mg, 0.27 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン) ジクロロパラジウム (9.4 mg, 0.013 mmol)、及び水素化トリブチルスズ (155.4 mg, 0.53 mmol) を、実施例 1 - (13) と同様な方法で反応させ処理することにより、標記目的化合物の粗製品を油状物として得た。これをCosmosil 75 C<sub>18</sub>-PREP (ナカライテスク製; 25 g) を用いた逆相カラムクロマトグラフィーに付し、水-メタノール (4 : 6 ~ 3 : 7) 混合溶媒で溶出した。得られたフラクションを濃縮し、凍結乾燥して、標記目的化合物 86.0 mg (収率 39%) を無色の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.41 (3H, dd, J=7, 1 Hz), 3.04 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.48 (1H, t, J=11 Hz), 3.54 (1H, t, J=11 Hz), 4.01 (1H, q, J=7 Hz), 4.05 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.18 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 5.01 (1H, d, J=4 Hz), 5.25 (1H, dd, J=18, 6 Hz), 5.39 (1H, dd, J=18, 5 Hz), 5.52 (1H, dd, J=15, 3 Hz), 5.58 (1H, d, J=15 Hz), 5.90 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.58 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.79 (1H, d, J=16 Hz), 7.02-7.12 (3H, m), 7.50-7.54 (3H, m), 7.78 (1H, t, J=8 Hz), 7.93 (1H, dd, J=8, 2 Hz), 8.01 (2H, s), 8.31 (1H, d, J=8 Hz), 8.40 (1H, s)

IR スペクトル  $\nu_{\max}$  KBr cm<sup>-1</sup> : 3423, 2232, 1729, 1615, 1504, 1141, 1054, 976

マスマスペクトル m/z (FAB) : 826 (M<sup>+</sup>+1)

比旋光度  $[\alpha]_D^{25}$  +31.2° (c=0.73, MeOH)。

【0369】

(実施例 6)

ジソジウム = 2 - [[ (1R, 2R) - 2 - [[トランス-2 - [ (1E, 3E) - 4 - (4-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサン-5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロポキシ]



2 (1H, d, J=8 Hz)

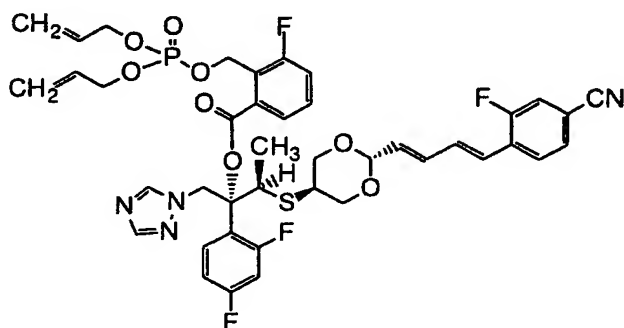
I R スペクトル  $\nu_{\max}$   $\text{CHCl}_3$   $\text{cm}^{-1}$ : 1724, 1516, 1462, 1272, 1171, 1029

マスペクトル  $m/z$  (FAB): 451 ( $M^+ + 1$ ).

(2) (1 R, 2 R) - 2 - [ [トランス - 2 - [ (1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサ - ン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [ (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロピル = 2 - [[ビス (アリル オキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 3 - フルオロベンゾアート

【 0 3 7 2 】

【化 6 1】



【 0 3 7 3 】

(1) で得た 4 - メトキシベンジル = 2 - [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 3 - フルオロベンゾアート (1.40 g, 3.12 mmol) を、実施例 4 - (6) と同様な方法で、アニソール (1.4 g, 12.9 mmol) 及びトリフルオロ酢酸 (5 ml) と反応させ処理することにより、粗製の 2 - [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 3 - フルオロ安息香酸を得た。これと塩化オキサリル (1.98 g, 15.6 mmol) 及び N, N - ジメチルホルムアミド (15  $\mu$ l) を実施例 4 - (6) と同様な方法で反応させ処理することにより、粗製の 2 - [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 3 - フルオロベンゾイル = クロリドを得た。

【 0 3 7 4 】

参考例 1 で述べる 4 - [ (1 E, 3 E) - 4 - [トランス - 5 - [ [ (1 R, 2 R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル -

3 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル] チオ] - 1, 3 - ジオキサン - 2 - イル] - 1, 3 - ブタジエニル] - 3 - フルオロベンゾニトリル (1.09 g, 2.0 mmol)、水素化ナトリウム (55% 鉱油ディスパーション; 10 4.7 mg, 2.4 mmol)、及び、上で得た粗製の 2 - [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 3 - フルオロベンゾイル = クロリドを、テトラヒドロフラン (10 ml) 中、実施例 1 - (1 2) と同様な方法で反応させ処理することにより、抽出後、標記化合物の粗製品を油状物として得た。それを、シリカゲル 75 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (2 : 1 ~ 3 : 1) 混合溶媒で溶出して、標記化合物 876.0 mg (収率 51%) を、薄黄色のアモルファス状固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.44 (3H, dd,  $J=7, 2$  Hz), 3.03 (1H, tt,  $J=12, 5$  Hz), 3.46 (1H, t,  $J=12$  Hz), 3.51 (1H, t,  $J=12$  Hz), 3.99 (1H, q,  $J=7$  Hz), 4.09 (1H, ddd,  $J=12, 5, 2$  Hz), 4.18 (1H, ddd,  $J=12, 5, 2$  Hz), 4.44-4.56 (4H, m), 4.97 (1H, d,  $J=4$  Hz), 5.21 (2H, d,  $J=10$  Hz), 5.31 (2H, d,  $J=17$  Hz), 5.43-5.54 (4H, m), 5.83 (1H, dd,  $J=15, 4$  Hz), 5.89 (2H, ddt,  $J=17, 10, 5$  Hz), 6.55 (1H, dd,  $J=15, 11$  Hz), 6.73 (1H, d,  $J=15$  Hz), 6.87-6.93 (3H, m), 7.29-7.35 (2H, m), 7.39-7.49 (4H, m), 7.57 (1H, t,  $J=8$  Hz), 7.93 (1H, s), 8.00 (1H, s)

I R スペクトル  $\nu_{\text{max}}$   $\text{CHCl}_3$   $\text{cm}^{-1}$  : 2233, 1732, 1504, 1462, 1276, 1141, 1023, 991.

マススペクトル  $m/z$  (FAB) : 855 ( $M^+ + 1$ ).

(3) ジソジウム = 2 - [[ (1 R, 2 R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロポキシ] カルボニル] - 6 - フルオロベンジル = ホスファート (標記目的化合物)

(2) で得た (1 R, 2 R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [

(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロピル=2-[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシメチル]-3-フルオロベンゾアート(860 mg, 1.0 mmol)を、実施例1-(13)と同様な方法で、ビス(トリフェニルホスフィン)ジクロロパラジウム(35.1 mg, 0.05 mmol)及び水素化トリブチルスズ(786.2 mg, 2.70 mmol)と反応させ処理することにより、標記目的化合物の粗製品を油状物として得た。これをCosmosil 75 C<sub>18</sub>-PREP(ナカライテスク製; 40 g)を用いた逆相カラムクロマトグラフィーに付し、水-メタノール(4:6~3:7)混合溶媒で溶出した。得られたフラクションを濃縮し、凍結乾燥して、標記目的化合物614.2 mg(収率75%)を無色の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm : 1.43 (3H, dd, J=7, 1 Hz), 2.98 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.48 (1H, t, J=11 Hz), 3.53 (1H, t, J=11 Hz), 4.03 (1H, q, J=7 Hz), 4.05 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.14 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 5.00 (1H, d, J=4 Hz), 5.25 (1H, dd, J=12, 5 Hz), 5.32 (1H, ddd, J=12, 5, 2 Hz), 5.52 (1H, dd, J=15, 3 Hz), 5.69 (1H, d, J=15 Hz), 5.84 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.56 (1H, dd, J=15, 10 Hz), 6.78 (1H, d, J=15 Hz), 7.00-7.13 (2H, m), 7.09 (1H, dd, J=15, 10 Hz), 7.34 (1H, t, J=9 Hz), 7.42 (1H, td, J=8, 5 Hz), 7.49-7.54 (2H, m), 7.62-7.70 (2H, m), 7.78 (1H, t, J=8 Hz), 7.96 (1H, s), 8.70 (1H, s)

I R スペクトル  $\nu_{\max}$  KBr cm<sup>-1</sup> : 2230, 1731, 1614, 1504, 1275, 1142, 1048, 975

マスマスペクトル m/z (FAB) : 819 (M<sup>+</sup>+1)

比旋光度  $[\alpha]_D^{25}$  +5.4° (c=0.91, MeOH)。

【0375】

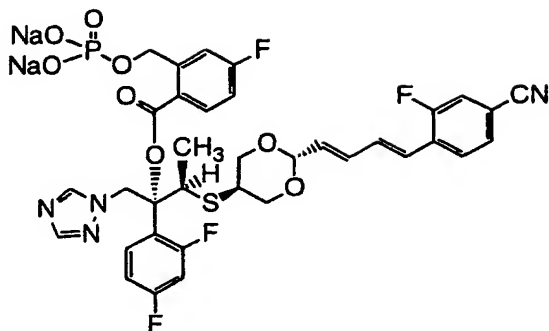
(実施例7)

ジソジウム=2-[[ (1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエニル]-1, 3-ジオキサン-5-イル]チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロポキシ]カルボニル]-5-フルオロベンジル=ホスファート(例示番号5-21の二ナトリ

ウム塩)

【0376】

【化62】



【0377】

(1) 4-メトキシベンジル=2-[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシメチル]-4-フルオロベンゾアート

5-フルオロ-1(3H)-イソベンゾフラノン (Tetrahedron, 44巻, 4591頁(1988年)に記載; 1.52 g, 10 mmol) を、実施例4-(5)と同様な方法で、水酸化ナトリウム水溶液 (1.008 N; 10 ml, 10 mmol)、4-メトキシベンジル=クロリド (1.57 g, 10 mmol)、テトラゾール (1.40 g, 20 mmol)、ビス(アリルオキシ)(ジイソプロピルアミノ)ホスフィン (Tetrahedron Lett., 30巻, 4219頁(1989年)に記載; 3.05 g, 12.4 mmol)、及びtert-ブチルヒドロペルオキシド (3 ml) と反応させ処理することにより、抽出して油状の残留物を得た。これを、シリカゲル75 gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1~3:1) 混合溶媒で溶出し、油状物質の混合物を得た。これを更にシリカゲル50 gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4~1:2) 混合溶媒で溶出し、標記化合物2.07 g (収率46%) を無色の油状物質として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 3.82 (3H, s), 4.58-4.61 (4H, m), 5.26 (2H, s), 5.26 (2H, dq, J=11, 1 Hz), 5.38 (2H, dq, J=17, 1 Hz), 5.54 (2H, d, J=7 Hz), 5.95 (2H, ddt, J=17, 11, 5 Hz), 6.91 (2H, d, J=9 Hz), 7.02 (1H, td, J=9.2 Hz), 7.37 (2H, d, J=9 Hz), 7.43 (1H, dd, J=10, 2 Hz), 8.06 (1H, dd, J=9, 6 Hz)



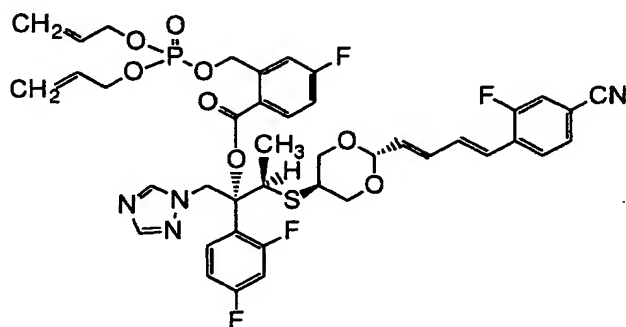
I R スペクトル  $\nu_{\max}$   $\text{CHCl}_3$   $\text{cm}^{-1}$ : 1714, 1613, 1590, 1516, 1261, 1120, 1031

マスペクトル  $m/z$  (FAB): 451 ( $M^+ + 1$ )。

(2) (1R, 2R) - 2 - [ [トランス - 2 - [ (1E, 3E) - 4 - (4-シアノ - 2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサ - 5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [ (1H - 1, 2, 4-トリアゾール - 1-イル) メチル] プロピル = 2 - [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 4-フルオロベンゾアート

【0378】

【化63】



【0379】

(1) で得た 4-メトキシベンジル = 2 - [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 4-フルオロベンゾアート (1.41 g, 3.12 mmol) を、実施例 4 - (6) と同様な方法で、アニソール (2 g, 18.5 mmol) 及びトリフルオロ酢酸 (5 ml) と反応させ処理することにより、粗製の 2 - [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 4-フルオロ安息香酸を得た。これと塩化オキサリル (1.98 g, 15.6 mmol) 及び N, N-ジメチルホルムアミド (15  $\mu$ l) を実施例 4 - (6) と同様な方法で反応させ処理することにより、粗製の 2 - [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 4-フルオロベンゾイル = クロリドを得た。

【0380】

参考例 1 で述べる 4 - [ (1E, 3E) - 4 - [トランス - 5 - [ [ (1R, 2R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 2-ヒドロキシ - 1-メチル -

3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキサン-2-イル]-1, 3-ブタジエニル]-3-フルオロベンゾニトリル (1.09 g, 2.0 mmol)、水素化ナトリウム (55% 鉱油ディスパーション; 10.47 mg, 2.4 mmol)、及び、上で得た粗製の 2-[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシメチル]-4-フルオロベンゾイル=クロリドを、テトラヒドロフラン (10 ml) 中、実施例 1-(12) と同様な方法で反応させ処理することにより、抽出後、標記化合物の粗製品を油状物として得た。それを、シリカゲル 60 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1~3:1) 混合溶媒で溶出して、標記化合物 948.1 mg (収率 55%) を、薄黄色アモルファス状固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.45 (3H, dd,  $J=7, 2$  Hz), 3.03 (1H, tt,  $J=11, 5$  Hz), 3.50 (1H, t,  $J=11$  Hz), 3.53 (1H, t,  $J=11$  Hz), 4.01 (1H, q,  $J=7$  Hz), 4.10-4.20 (2H, m), 4.57-5.61 (4H, m), 4.99 (1H, d,  $J=4$  Hz), 5.26 (2H, dt,  $J=10, 1$  Hz), 5.37 (2H, dt,  $J=17, 1$  Hz), 5.41-5.52 (4H, m), 5.84 (1H, dd,  $J=15, 4$  Hz), 5.95 (2H, ddt,  $J=17, 10, 5$  Hz), 6.57 (1H, dd,  $J=15, 11$  Hz), 6.74 (1H, d,  $J=15$  Hz), 6.89-6.94 (2H, m), 6.94 (1H, d,  $J=15, 11$  Hz), 7.06 (1H, td,  $J=8, 3$  Hz), 7.26-7.41 (3H, m), 7.46 (1H, dd,  $J=10, 3$  Hz), 7.57 (1H, t,  $J=8$  Hz), 7.81 (1H, dd,  $J=8, 6$  Hz), 7.89 (1H, s), 7.89 (1H, s)

IR スペクトル  $\nu_{\text{max}}$   $\text{CHCl}_3$   $\text{cm}^{-1}$  : 2232, 1721, 1614, 1590, 1504, 1275, 1140, 1028

マスマスペクトル  $m/z$  (FAB) : 855 ( $M^+ + 1$ )。

(3) ジソジウム = 2-[[ (1R, 2R) - 2-[[トランス-2-[(1E, 3E) - 4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル]-1, 3-ジオキサン-5-イル]チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル) - 1-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロボキシ]カルボニル]-5-フルオロベンジル=ホスファート (標記目的化合物)

(2) で得た (1R, 2R) - 2-[[トランス-2-[(1E, 3E) - 4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル]-1, 3-

ジオキサン-5-イル]チオ]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロピル=2-[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシメチル]-4-フルオロベンゾアート(940 mg, 1.1 mmol)を、実施例1-(13)と同様な方法で、ビス(トリフェニルホスフィン)ジクロロパラジウム(38.6 mg, 0.055 mmol)、及び水素化トリブチルスズ(640.1 mg, 2.20 mmol)と反応させ処理することにより、標記目的化合物の粗製品を油状物として得た。これを、Cosmosil 75 C<sub>18</sub>-PREP(ナカライテスク製; 75 g)を用いた逆相カラムクロマトグラフィーに付し、水-メタノール(4:6~3:7)混合溶媒で溶出した。得られたフラクションを濃縮し、凍結乾燥して、標記目的化合物574.5 mg(収率64%)を無色の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm : 1.41 (3H, dd, J=7, 1 Hz), 3.04 (1H, tt, J=11, 4 Hz), 3.48 (1H, t, J=11 Hz), 3.54 (1H, t, J=11 Hz), 4.05 (1H, q, J=7 Hz), 4.08 (1H, ddd, J=11, 4, 2 Hz), 4.17 (1H, ddd, J=11, 4, 2 Hz), 5.03 (1H, d, J=5 Hz), 5.20 (1H, dd, J=17, 5 Hz), 5.34 (1H, dd, J=17, 5 Hz), 5.50 (1H, dd, J=15, 3 Hz), 5.58 (1H, d, J=15 Hz), 5.87 (1H, dd, J=15, 5 Hz), 6.58 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.80 (1H, d, J=15 Hz), 6.98-7.05 (3H, m), 7.10 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 7.48-7.54 (3H, m), 7.77-7.81 (2H, m), 7.87 (1H, dd, J=10, 3 Hz), 7.96 (1H, s), 8.31 (1H, s)

I R スペクトル  $\nu_{\max}$  KBr cm<sup>-1</sup> : 2231, 1724, 1613, 1503, 1256, 1140, 1117, 1051, 977

マスペクトル m/z (FAB) : 819 (M<sup>+</sup>+1)

比旋光度  $[\alpha]_D^{25}$  +28.3° (c=0.86, MeOH)。

【0381】

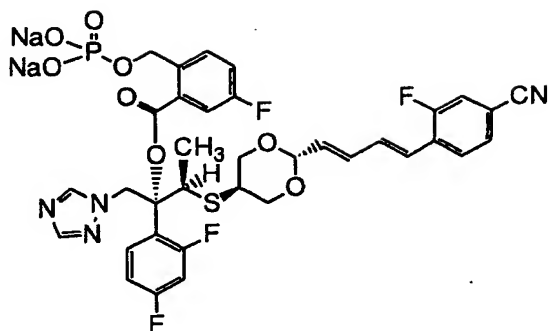
(実施例8)

ジソジウム=2-[[ (1R, 2R) -2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1,3-ブタジエニル]-1,3-ジオキサン-5-イル]チオ]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロポキシ]カルボニル]-4-フルオロベンジル=ホスファート(例示番号5-20の二ナトリ

ウム塩)

【0382】

【化64】



【0383】

(1) 4-メトキシベンジル=2-[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシメチル]-5-フルオロベンゾアート

6-フルオロ-1(3H)-イソベンゾフランオン (Tetrahedron, 44巻, 4591頁(1988年)に記載; 1.52 g, 10 mmol) を、実施例4-(5)と同様な方法で、水酸化ナトリウム水溶液(1.008 N; 10 ml, 10 mmol)、4-メトキシベンジル=クロリド(1.57 g, 10 mmol)、テトラゾール(1.40 g, 20 mmol)、ビス(アリルオキシ)(ジイソプロピルアミノ)ホスフィン (Tetrahedron Lett., 30巻, 4219頁(1989年)に記載; 3.0 g, 12.2 mmol)、及びtert-ブチルヒドロペルオキシド(3 ml)と反応させ処理することにより、抽出して油状の残留物を得た。これを、シリカゲル90 gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4~1:2)混合溶媒で溶出し、油状の混合物を得た。これを更にシリカゲル50 gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4~1:2)混合溶媒で溶出し、標記化合物1.22 g(収率27%)を無色の油状物質として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 3.82 (3H, s), 4.53-4.58 (4H, m), 5.25 (2H, dq, J=10, 1 Hz), 5.28 (2H, s), 5.35 (2H, dq, J=17, 1 Hz), 5.49 (2H, d, J=7 Hz), 5.93 (2H, ddt, J=17, 10, 5 Hz), 6.92 (2H, d, J=8 Hz), 7.25 (1H, td, J=8, 3 Hz), 7.38 (2H, d, J=8 Hz), 7.66 (1H, dd, J=8, 5 Hz), 7.69 (1H, dd, J=9, 3 Hz)

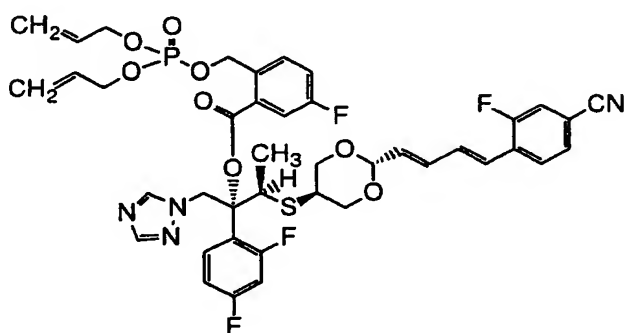
I R スペクトル  $\nu_{\max}$   $\text{CHCl}_3$   $\text{cm}^{-1}$ : 1719, 1516, 1272, 1031, 989

マスマスペクトル  $m/z$  (FAB): 451 ( $M^+ + 1$ )。

(2) (1R, 2R) - 2 - [ [トランス - 2 - [ (1E, 3E) - 4 - (4-シアノ - 2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサソ - 5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [ (1H-1, 2, 4-トリアゾール - 1-イル) メチル] プロピル = 2 - [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 5-フルオロベンゾアート

【0384】

【化65】



【0385】

(1) で得た 4-メトキシベンジル = 2 - [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 5-フルオロベンゾアート (1.19 g, 2.64 mmol) を、実施例 4 - (6) と同様な方法で、アニソール (1.5 g, 13.9 mmol) 及びトリフルオロ酢酸 (5 ml) と反応させ処理することにより、粗製の 2 - [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 5-フルオロ安息香酸を得た。これと塩化オキサリル (1.68 g, 13.2 mmol) 及び N, N-ジメチルホルムアミド (15  $\mu$ l) を実施例 4 - (6) と同様な方法で反応させ処理することにより、粗製の 2 - [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 5-フルオロベンゾイル = クロリドを得た。

【0386】

参考例 1 で述べる 4 - [ (1E, 3E) - 4 - [トランス - 5 - [ [ (1R, 2R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 2-ヒドロキシ - 1-メチル -

3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキサン-2-イル]-1, 3-ブタジエニル]-3-フルオロベンゾニトリル (955.7 mg, 1.76 mmol)、水素化ナトリウム (55% 鉱油ディスパーション; 84.5 mg, 1.94 mmol)、及び、上で得た粗製の 2-[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシメチル]-5-フルオロベンゾイル=クロリドを、テトラヒドロフラン (10 ml) 中、実施例 1-(12) と同様な方法で反応させ処理することにより、抽出後、標記化合物の粗製品を油状物として得た。それを、シリカゲル 75 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1~4:1) 混合溶媒で溶出して、標記化合物 839.7 mg (収率 56%) を、薄黄色アモルファス状固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.45 (3H, dd,  $J=7, 2$  Hz), 3.03 (1H, tt,  $J=11, 4$  Hz), 3.53 (1H, t,  $J=11$  Hz), 3.53 (1H, t,  $J=11$  Hz), 4.00 (1H, q,  $J=7$  Hz), 4.15-4.20 (2H, m), 4.54-4.58 (4H, m), 5.00 (1H, d,  $J=4$  Hz), 5.24 (2H, dd,  $J=10, 1$  Hz), 5.35 (2H, dd,  $J=18, 1$  Hz), 5.40-5.49 (4H, m), 5.85 (1H, dd,  $J=15, 4$  Hz), 5.92 (2H, ddt,  $J=18, 10, 5$  Hz), 6.58 (1H, dd,  $J=15, 11$  Hz), 6.73 (1H, d,  $J=16$  Hz), 6.90-7.00 (3H, m), 7.29-7.38 (3H, m), 7.40 (1H, dd,  $J=8, 1$  Hz), 7.53-7.60 (2H, m), 7.69 (1H, dd,  $J=9, 6$  Hz), 7.90 (1H, s), 7.93 (1H, s)

IR スペクトル  $\nu_{\text{max}}$   $\text{CHCl}_3$   $\text{cm}^{-1}$  : 2233, 1728, 1615, 1504, 1276, 1139, 1025

マスマスペクトル  $m/z$  (FAB) : 855 ( $M^+ + 1$ )。

(3) ジソジウム = 2-[[ (1R, 2R) - 2-[[トランス-2-[(1E, 3E) - 4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエニル]-1, 3-ジオキサン-5-イル]チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロポキシ]カルボニル]-4-フルオロベンジル=ホスファート (標記目的化合物)

(2) で得た (1R, 2R) - 2-[[トランス-2-[(1E, 3E) - 4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエニル]-1, 3-ジオキサン-5-イル]チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[[

(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロピル=2-[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシメチル]-5-フルオロベンゾアート(805.1 mg, 0.94 mmol)を、実施例1-(13)と同様な方法で、ビス(トリフェニルホスフィン)ジクロロパラジウム(19.8 mg, 0.028 mmol)、及び水素化トリブチルスズ(903.1 mg, 3.10 mmol)と反応させ処理することにより、標記目的化合物の粗製品を油状物として得た。これを、Cosmosil 75 C<sub>18</sub>-PREP(ナカライテスク製; 40 g)を用いた逆相カラムクロマトグラフィーに付し、水-メタノール(4:6~3:7)混合溶媒で溶出した。得られたフラクションを濃縮し、凍結乾燥して、標記目的化合物103.1 mg(収率13%)を無色の固体として得た。

NMR スペクトル(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm : 1.41 (3H, dd, J=7, 1 Hz), 3.02 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.49 (1H, t, J=11 Hz), 3.54 (1H, t, J=11 Hz), 4.04 (1H, q, J=7 Hz), 4.08 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.17 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 5.02 (1H, d, J=5 Hz), 5.18 (1H, dd, J=16, 6 Hz), 5.30 (1H, dd, J=16, 6 Hz), 5.51 (1H, dd, J=15, 3 Hz), 5.59 (1H, d, J=15 Hz), 5.86 (1H, dd, J=15, 5 Hz), 6.58 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.79 (1H, d, J=15 Hz), 7.03-7.13 (3H, m), 7.33 (1H, td, J=9, 3 Hz), 7.43 (1H, dd, J=10, 3 Hz), 7.49-7.58 (3H, m), 7.79 (1H, t, J=8 Hz), 7.99 (1H, s), 8.10 (1H, dd, J=9, 6 Hz), 8.36 (1H, s)

I R スペクトル  $\nu_{\max}$  KBr cm<sup>-1</sup> : 2231, 1727, 1614, 1503, 1275, 1199, 1140, 1052, 975

マスマスペクトル m/z (FAB) : 819 (M<sup>+</sup>+1)

比旋光度  $[\alpha]_D^{25}$  +22.8° (c=0.94, MeOH)。

【0 3 8 7】

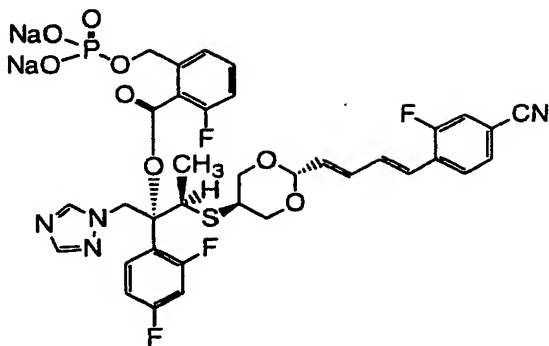
(実施例9)

ジソジウム=2-[[ (1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエニル]-1, 3-ジオキサン-5-イル]チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロポキシ]カルボニル]-3-フルオロベンジル=ホスファート(例示番号5-19の二ナトリ

ウム塩)

【0388】

【化66】



【0389】

(1) 4-メトキシベンジル=2-[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシメチル]-6-フルオロベンゾアート

7-フルオロ-1(3H)-イソベンゾフラノン (Tetrahedron, 54巻, 7485頁 (1998年) に記載; 1.67 g, 11 mmol) を、実施例4-(5)と同様な方法で、水酸化ナトリウム水溶液 (1.008 N; 10.9 ml, 11 mmol)、4-メトキシベンジル=クロリド (1.57 g, 10 mmol)、テトラゾール (1.40 g, 20 mmol)、ビス(アリルオキシ)(ジイソプロピルアミノ)ホスフィン (Tetrahedron Lett., 30巻, 4219頁 (1989年) に記載; 3.1 g, 12.6 mmol)、及びtert-ブチルヒドロペルオキシド (3 ml) と反応させ処理することにより、抽出して油状の残留物を得た。得られた残留物を、シリカゲル100 gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:3) 混合溶媒で溶出し、固体と油状物質の混合物を得た。これを酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒で洗浄し、洗液を減圧下濃縮して残留物を得た。この残留物を、シリカゲル50 gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒 (1:4~1:2) で溶出して、標記化合物1.08 g (収率24%) を無色の油状物質として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 3.81 (3H, s), 4.49-4.54 (4H, m), 5.22-5.35 (6H, m), 5.33 (2H, dd,  $J=17$ , 1 Hz), 5.90 (2H, ddt,  $J=17$ , 11, 5 Hz), 6.91 (2H, d,  $J=9$  Hz), 7.10 (1H, t,  $J=8$  Hz), 7.32 (1H, d,  $J=8$  Hz),



7.39 (2H, d, J=9 Hz), 7.43 (1H, td, J=8.6 Hz)

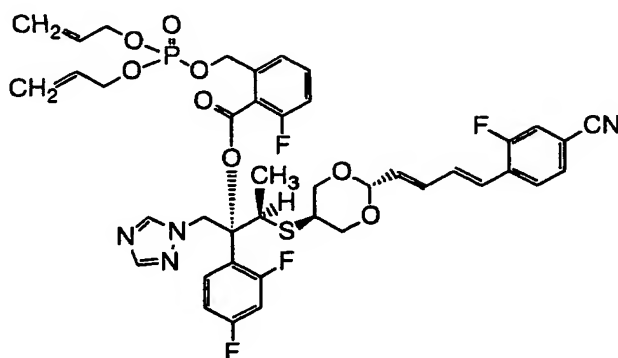
I R スペクトル  $\nu_{\max}$   $\text{CHCl}_3$   $\text{cm}^{-1}$ : 1727, 1614, 1516, 1465, 1268, 1114, 1034

マスペクトル  $m/z$  (FAB): 451 ( $M^+ + 1$ ).

(2) (1 R, 2 R) - 2 - [ [トランス-2 - [ (1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサソ-5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [ (1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル = 2 - [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 6-フルオロベンゾアート

【0390】

【化67】



【0391】

(1) で得た 4-メトキシベンジル = 2 - [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 6-フルオロベンゾアート (1.07 g, 2.39 mmol) を、実施例 4 - (6) と同様な方法で、アニソール (1.8 g, 16.6 mmol) 及びトリフルオロ酢酸 (5 ml) と反応させ処理することにより、粗製の 2 - [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 6-フルオロ安息香酸を得た。これと塩化オキサリル (1.52 g, 11.8 mmol) 及び N, N-ジメチルホルムアミド (15  $\mu$ l) を実施例 4 - (6) と同様な方法で反応させ処理することにより、粗製の 2 - [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 6-フルオロベンゾイル = クロリドを得た。

【0392】

参考例 1 で述べる 4-[(1E, 3E)-4-[トランス-5-[[ (1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] チオ]-1, 3-ジオキサソ-2-イル]-1, 3-ブタジエニル]-3-フルオロベンゾニトリル (864.1 mg, 1.59 mmol)、水素化ナトリウム (55% 鉱油ディスパーション; 83.4 mg, 1.91 mmol)、及び、上で得た粗製の 2-[[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル]-6-フルオロベンゾイル=クロリドを、テトラヒドロフラン (8 ml) 中、実施例 1-(12) と同様な方法で反応させ処理することにより、抽出後、標記化合物の粗製品を油状物として得た。それを、シリカゲル 75 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1~3:1) 混合溶媒で溶出して、標記化合物 698.7 mg (収率 51%) を、薄黄色アモルファス状固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.43 (3H, dd,  $J=7, 1$  Hz), 3.05 (1H, tt,  $J=11, 5$  Hz), 3.44 (1H, t,  $J=11$  Hz), 3.51 (1H, t,  $J=11$  Hz), 3.98 (1H, q,  $J=7$  Hz), 4.08 (1H, ddd,  $J=11, 5, 2$  Hz), 4.18 (1H, ddd,  $J=11, 5, 2$  Hz), 4.53-4.59 (4H, m), 4.96 (1H, d,  $J=4$  Hz), 5.24 (2H, dt,  $J=10, 1$  Hz), 5.31-5.40 (4H, m), 5.44 (1H, d,  $J=15$  Hz), 5.56 (1H, dd,  $J=15, 3$  Hz), 5.83 (1H, dd,  $J=15, 4$  Hz), 5.93 (2H, ddt,  $J=16, 10, 6$  Hz), 6.55 (1H, dd,  $J=15, 11$  Hz), 6.73 (1H, d,  $J=16$  Hz), 6.88-6.98 (2H, m), 6.93 (1H, dd,  $J=16, 11$  Hz), 7.11 (1H, td,  $J=8, 1$  Hz), 7.34 (1H, dd,  $J=10, 1$  Hz), 7.40 (1H, dd,  $J=8, 1$  Hz), 7.48-7.59 (4H, m), 7.88 (1H, s), 7.89 (1H, s)

IR スペクトル  $\nu_{\text{max}}$   $\text{CHCl}_3$   $\text{cm}^{-1}$ : 2233, 1727, 1614, 1504, 1277, 1140, 1034

マスマスペクトル  $m/z$  (FAB): 855 ( $M^+ + 1$ )。

(3) ジソジウム=2-[[ (1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエニル]-1, 3-ジオキサソ-5-イル] チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロポキシ] カルボニル]-3-フルオロベンジル=ホスファート (標記目的化合物)

(2) で得た (1 R, 2 R) - 2 - [ [トランス-2 - [ (1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [ (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロピル = 2 - [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 6 - フルオロベンゾアート (650 mg, 0.76 mmol)、ビス (トリフェニルホスフィン) ジクロロパラジウム (16.0 mg, 0.023 mmol)、及び水素化トリブチルスズ (786.7 mg, 2.70 mmol) を、実施例 1 - (13) と同様な方法で反応させ処理することにより、標記目的化合物の粗製品を油状物として得た。これを、Cosmosil 75 C<sub>18</sub>-PREP (ナカライテスク製; 40 g) を用いた逆相カラムクロマトグラフィーに付し、水 - メタノール (4 : 6 ~ 3 : 7) 混合溶媒で溶出した。得られたフラクションを濃縮し、凍結乾燥して、標記目的化合物 440.5 mg (収率 71%) を無色の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm : 1.39 (3H, dd, J=7, 1 Hz), 3.06 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.25 (1H, t, J=11 Hz), 3.49 (1H, t, J=11 Hz), 3.94 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.10 (1H, q, J=7 Hz), 4.15 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.95 (1H, d, J=4 Hz), 5.03 (1H, dd, J=15, 5 Hz), 5.27 (1H, dd, J=15, 5 Hz), 5.52 (1H, dd, J=15, 3 Hz), 5.62 (1H, d, J=15 Hz), 5.83 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.54 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.79 (1H, d, J=16 Hz), 6.99-7.15 (4H, m), 7.50-7.58 (3H, m), 7.62 (1H, td, J=8, 6 Hz), 7.79 (1H, t, J=8 Hz), 7.88 (1H, d, J=8 Hz), 8.00 (1H, s), 8.33 (1H, s)

I R スペクトル  $\nu_{\max}$  KBr cm<sup>-1</sup> : 2231, 1724, 1614, 1504, 1278, 1257, 1140, 1113, 1055, 975

マスマスペクトル m/z (FAB) : 819 (M<sup>+</sup>+1)

比旋光度  $[\alpha]_D^{25}$  +56.4° (c=1.02, MeOH)。

【0393】

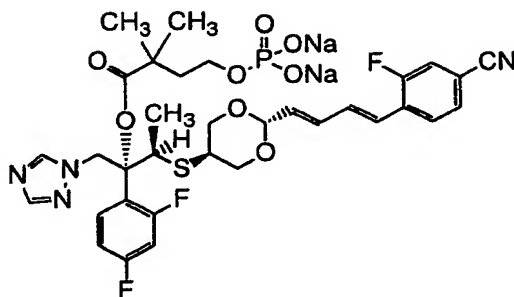
(実施例 10)

ジソジウム = 4 - [ (1 R, 2 R) - 2 - [ [トランス-2 - [ (1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) -

1-[(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロポキシ]-4-オキソ-3,3-ジメチルブチル=ホスファート(例示番号4-18の二ナトリウム塩)

【0394】

【化68】

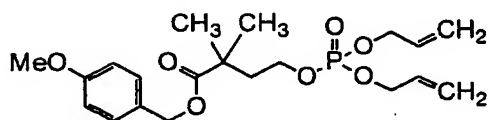


【0395】

(1) 4-メトキシベンジル=4-[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシ]-2,2-ジメチルブチラート

【0396】

【化69】



【0397】

2,2-ジメチル-5-ペンタノリド (Tetrahedron, 22巻, 285頁 (1966年) に記載; 1.14 g, 10 mmol) を、実施例4-(5)と同様な方法で、水酸化ナトリウム水溶液 (1.008 N; 10 ml, 10 mmol)、4-メトキシベンジル=クロリド (1.57 g, 10 mmol)、テトラゾール (1.40 g, 20 mmol)、ビス(アリルオキシ)(ジイソプロピルアミノ)ホスフィン (Tetrahedron Lett., 30巻, 4219頁 (1989年) に記載; 3.1 g, 12.6 mmol)、及びtert-ブチルヒドロペルオキシド (4 ml) と反応させ処理することにより、抽出して油状の残留物を得た。得られた残留物を、シリカゲル60 gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2) 混合溶媒で溶出し、油状物質の混合物を得た。これを、シ

リカゲル75 gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン（1：3～3：1）混合溶媒で溶出し、無色の油状物質である標記化合物1.86 gと、不純な画分を得た。後者を更にシリカゲル20 gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン（1：2～1：0）混合溶媒で溶出し、標記化合物0.52g（合計で2.38 g，収率58%）を得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.22 (6H, s), 1.97 (2H, t,  $J=7$  Hz), 3.81 (3H, s), 4.08 (2H, q,  $J=7$  Hz), 4.50-4.53 (4H, m), 5.03 (2H, s), 5.24 (2H, dd,  $J=11, 1$  Hz), 5.35 (2H, dq,  $J=17, 1$  Hz), 5.92 (2H, ddt,  $J=17, 11, 5$  Hz), 6.88 (2H, d,  $J=9$  Hz), 7.27 (2H, d,  $J=9$  Hz)

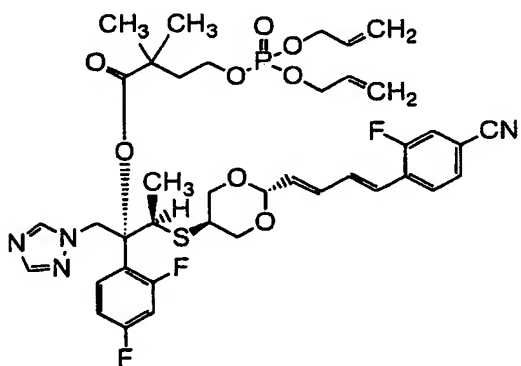
I R スペクトル  $\nu_{\text{max}}$   $\text{CHCl}_3$   $\text{cm}^{-1}$  : 1723, 1516, 1255, 1148, 1029, 990

マスペクトル  $m/z$  (FAB) : 413 ( $M^+$ ).

(2) (1R, 2R) - 2 - [ [トランス - 2 - [ (1E, 3E) - 4 - (4-シアノ - 2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサ - 5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [ (1H-1, 2, 4-トリアゾール - 1-イル) メチル] プロピル = 4 - [ [ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシ] - 2, 2-ジメチルブチラート

【0398】

【化70】



【0399】

(1) で得た 4-メトキシベンジル = 4 - [ [ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシ] - 2, 2-ジメチルブチラート (1.24 g, 3.0 mmol) を、実施例 4 - (6) と同様な方法で、アニソール (1.8 g, 16.6 mmol) 及びトリフルオロ酢

酸 (5 ml) と反応させ処理することにより、粗製の 4-[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシ]-2,2-ジメチル酪酸を得た。これと塩化オキサリル (1.98 g, 15.6 mmol) 及び N,N-ジメチルホルムアミド (15  $\mu$ l) を実施例 4-(6) と同様な方法で反応させ処理することにより、粗製の 4-[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシ]-2,2-ジメチルブチリル=クロリドを得た。

## 【0400】

参考例 1 で述べる 4-[(1E, 3E)-4-[トランス-5-[[[(1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1,3-ジオキサネ-2-イル]-1,3-ブタジエニル]-3-フルオロベンゾニトリル (1.09 g, 2.0 mmol)、水素化ナトリウム (55% 鉱油ディスパーション; 10.47 mg, 2.4 mmol)、及び、4-[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシ]-2,2-ジメチルブチリル=クロリドを、テトラヒドロフラン (10 ml) 中、実施例 1-(12) と同様な方法で反応させ処理することにより、抽出後、標記化合物の粗製品を油状物として得た。それを、シリカゲル 75 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1~3:1) 混合溶媒で溶出して、標記化合物 238.8 mg (収率 15%) を、薄黄色のアモルファス状固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.17 (3H, s), 1.22 (3H, s), 1.38 (3H, dd,  $J=7, 2$  Hz), 2.01 (2H, t,  $J=7$  Hz), 3.03 (1H, tt,  $J=11, 5$  Hz), 3.54 (2H, t,  $J=11$  Hz), 4.04 (1H, q,  $J=7$  Hz), 4.12-4.24 (4H, m), 4.51-4.56 (4H, m), 5.02 (1H, d,  $J=4$  Hz), 5.26 (2H, d,  $J=10$  Hz), 5.30-5.40 (4H, m), 5.86 (1H, dd,  $J=15, 4$  Hz), 5.94 (2H, ddt,  $J=17, 10, 5$  Hz), 6.59 (1H, dd,  $J=15, 10$  Hz), 6.74 (1H, d,  $J=15$  Hz), 6.86-6.97 (3H, m), 7.31-7.38 (2H, m), 7.40 (1H, dd,  $J=8, 2$  Hz), 7.57 (1H, t,  $J=8$  Hz), 7.87 (1H, s), 7.90 (1H, s)

IR スペクトル  $\nu_{\text{max}}$   $\text{CHCl}_3$   $\text{cm}^{-1}$  : 2233, 1734, 1504, 1275, 1139, 1027, 991  
 マススペクトル  $m/z$  (FAB) : 817 ( $M^+ + 1$ )。

(3) ジソジウム = 4 - [ (1 R, 2 R) - 2 - [ [トランス - 2 - [ (1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [ (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロポキシ] - 4 - オキソ - 3, 3 - ジメチルブチル = ホスファート (標記目的化合物)

(2) で得た (1 R, 2 R) - 2 - [ [トランス - 2 - [ (1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [ (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロピル = 4 - [ [ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシ] - 2, 2 - ジメチルブチラート (230.7 mg, 0.28 mmol) を、実施例 1 - (13) と同様な方法で、ビス (トリフェニルホスフィン) ジクロロパラジウム (6.0 mg, 0.0085 mmol) 及び水素化トリブチルスズ (280.9 mg, 0.97 mmol) と反応させ処理することにより、標記目的化合物の粗製品を油状物として得た。これを、Cosmosil 75 C<sub>18</sub>-PREP (ナカライテスク製; 50 g) を用いた逆相カラムクロマトグラフィーに付し、水 - メタノール (4 : 6 ~ 3 : 7) 混合溶媒で溶出した。得られたフラクションを濃縮し、凍結乾燥して、標記目的化合物 84.0 mg (収率 38%) を無色の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm : 1.17 (3H, s), 1.22 (3H, s), 1.37 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 1.97 (2H, t, J=7 Hz), 3.00 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.55 (1H, t, J=11 Hz), 3.56 (1H, t, J=11 Hz), 3.92-3.98 (2H, m), 4.08 (1H, q, J=7 Hz), 4.14-4.19 (2H, m), 5.06 (1H, d, J=4 Hz), 5.44 (2H, s), 5.88 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.60 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.80 (1H, d, J=16 Hz), 7.01-7.08 (2H, m), 7.10 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 7.49-7.55 (3H, m), 7.79 (1H, t, J=8 Hz), 7.98 (1H, s), 8.25 (1H, s)

マスマスペクトル m/z (FAB) : 781 (M<sup>+</sup>+1)

I R スペクトル  $\nu_{\max}$  KBr cm<sup>-1</sup> : 2231, 1731, 1615, 1503, 1276, 1140, 1049, 974.

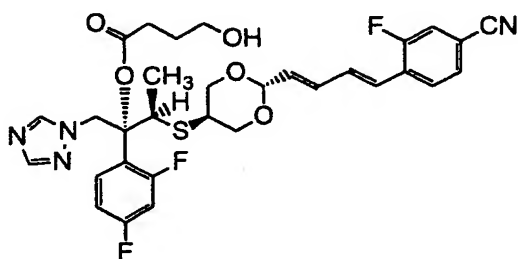
【 0 4 0 1 】

(実施例 11)

(1R, 2R) - 2 - [ [トランス - 2 - [ (1E, 3E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサネ - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [ (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロピル = 4 - ヒドロキシブチラート (例示番号4-1)

【0402】

【化71】

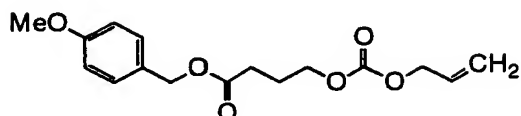


【0403】

(1) 4 - メトキシベンジル = 4 - (アリルオキシカルボニルオキシ) ブチラート

【0404】

【化72】



【0405】

市販のナトリウム = 4 - ヒドロキシブチラート (10.3 g, 81.7 mmol) のN, N - ジメチルホルムアミド (80 ml) けん濁液に 4 - メトキシベンジル = クロリド (12.8 g, 81.7 mmol) を加え、混合物を 1 時間 100℃ で加熱した。混合物を冷却後、酢酸エチルで希釈し、水で 3 回、食塩水で 1 回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して無色油状の残留物を得た。これをジクロロメタン (150 ml) に溶解し、4 - (N, N - ジメチルアミノ) ピリジン (11.0 g, 90 mmol) とクロロギ酸アリル (9.85 g, 81.7 mmol) を 0℃ で加え、室温で 16 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水



溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液および食塩水でそれぞれ洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して得られた油状の残留物を、シリカゲル600 gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン（4 : 1 ~ 2 : 1）混合溶媒で溶出し、標記化合物15.61 g（収率62%）を無色油状物として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.95-2.05 (2H, m), 2.45 (2H, t,  $J=7$  Hz), 3.81 (3H, s), 4.18 (2H, t,  $J=6$  Hz), 4.61 (2H, dt,  $J=6, 2$  Hz), 5.06 (2H, s), 5.27 (1H, dt,  $J=10, 2$  Hz), 5.36 (1H, dt,  $J=18, 2$  Hz), 5.93 (1H, ddt,  $J=18, 10, 6$  Hz), 6.89 (2H, d,  $J=9$  Hz), 7.22 (2H, d,  $J=9$  Hz)

I R スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  neat  $\text{cm}^{-1}$  : 1745, 1614, 1516, 1463, 1255

マスマスペクトル  $m/z$  (EAB) : 308 ( $\text{M}^+$ )。

## (2) 4 - (アリルオキシカルボニルオキシ) ブチリル=クロリド

(1) で得た 4-メトキシベンジル=4 - (アリルオキシカルボニルオキシ) ブチラート (5.61 g, 18.2 mmol) とアニソール (6 ml) の混合物にトリフルオロ酢酸 (30 ml) を室温で加えた。混合物を室温で10分攪拌した後、トルエンで希釈し、減圧下溶媒を留去した。残留物を再びトルエンに溶解し、減圧下溶媒を留去した。得られた油状物を炭酸水素ナトリウム水溶液にけん濁させ、ヘキサンで洗浄した。得られたけん濁水に1N塩酸をゆっくり加えることで、pHをおよそ2に調整し、遊離したカルボン酸を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた無色油状物 (3.50 g) をジクロロメタン (17 ml) に溶解し、N, N-ジメチルホルムアミド (0.05 ml) と塩化オキサリル (3 g) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した後、トルエンを加え減圧下溶媒を留去した。得られた残留物を減圧下簡易蒸留で精製することにより、標記化合物2.90 g（収率77%）を無色油状物として得た。

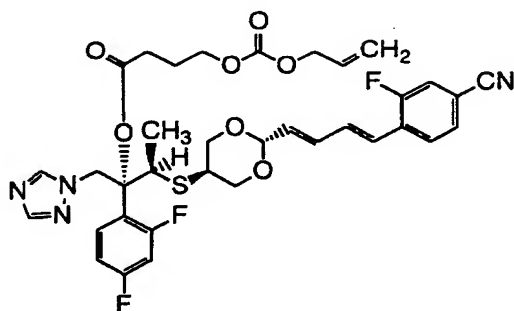
NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 2.08 (2H, m), 3.04 (2H, t,  $J=7$  Hz), 4.20 (2H, t,  $J=6$  Hz), 4.64 (2H, dt,  $J=6, 2$  Hz), 5.29 (1H, dt,  $J=10, 2$  Hz), 5.37 (1H, dt,  $J=18, 2$  Hz), 5.94 (1H, ddt,  $J=18, 10, 6$  Hz)。

## (3) (1 R, 2 R) - 2 - [ [トランス-2 - [ (1 E, 3 E) - 4 - (4 -

シアノ-2-フルオロフェニル)-1,3-ブタジエニル]-1,3-ジオキサ  
 ン-5-イル]チオ]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-  
 1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロピル=4-(アリルオキシ  
 カルボニルオキシ)ブチラート

【0406】

【化73】



【0407】

参考例1で述べる4-[(1E,3E)-4-[トランス-5-[[ (1R,2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1,3-ジオキサ-2-イル]-1,3-ブタジエニル]-3-フルオロベンゾニトリル (570 mg, 1.05 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (ca.30 mg, 1.3 mmol) を室温で加えた。混合物を1時間攪拌した後、(2)で得た4-(アリルオキシカルボニルオキシ)ブチリル=クロリド (250 mg, 1.21 mmol) を加え、さらに1時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を注ぎ込んだ。有機層を分離し、炭酸水素ナトリウム水溶液と食塩水で順に洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をリサイクル分取HPLC [LC-908; 日本分析工業製; GPCカラムJAIGEL-1H (20 mm i.d.×600 mm) とJAIGEL-2H (20 mm i.d.×600 mm) を直列につないで使用; 溶媒, クロロホルム] で精製して、標記化合物562 mg (収率75%) を無色の非晶質の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.35 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 1.90-2.10 (2H, m), 2.40-2.60 (2H, m), 3.04 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.52 (2H, t, J

=11 Hz), 3.90 (1H, q, J=7 Hz), 4.15-4.25 (4H, m), 4.65 (2H, d, J=6 Hz), 5.00 (1H, d, J=4 Hz), 5.28 (1H, br d, J=18 Hz), 5.35 (2H, s), 5.37 (1H, br d, J=18 Hz), 5.86 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 5.95 (1H, ddt, J=18, 10, 6 Hz), 6.59 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 6.74 (1H, d, J=16 Hz), 6.85-6.95 (3H, m), 7.25-7.45 (3H, m), 7.57 (1H, t, J=8 Hz), 7.90 (1H, s), 7.91 (1H, s)

I R スペクトル  $\nu_{\max}$  KBr  $\text{cm}^{-1}$ : 2233, 1743, 1616, 1504

マスペクトル  $m/z$  (FAB): 713 ( $M^+$ ).

(4) (1 R, 2 R) - 2 - [ [トランス-2 - [ (1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ-2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン-5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [ (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール-1 - イル) メチル] プロピル = 4 - ヒドロキシブチラート (標記目的化合物)

(3) で得た (1 R, 2 R) - 2 - [ [トランス-2 - [ (1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ-2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン-5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [ (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール-1 - イル) メチル] プロピル = 4 - (アリルオキシカルボニルオキシ) ブチラート (352 mg,  $4.94 \times 10^{-4}$  mol) とビス (トリフェニルホスフィン) ジクロロパラジウム (2 mg) をジクロロメタン (3 ml) に溶解した。混合物に水素化トリブチルスズ (215 mg,  $7.39 \times 10^{-4}$  mol) を5分かけてゆっくり室温で加えた。さらに室温で15分攪拌した後、混合液にヘキサンを加えた。析出した油状の不溶物を、上澄液をゆっくり取除くことにより分離した。さらにヘキサンで不溶物を2度洗浄した。得られた油状物を、シリカゲル 15 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (3 : 1 ~ 1 : 0) 混合溶媒で溶出し、標記化合物 289 mg (収率 93%) を無色で非晶質の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.34 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 1.75-1.90 (2H, m), 1.90 (1H, t, J=6 Hz), 2.50 (2H, t, J=7 Hz), 3.10 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.52 (1H, t, J=11 Hz), 3.53 (1H, t, J=11 Hz), 3.68 (2H, m), 3.96 (1H, q, J=7 Hz), 4.15-4.25 (2H, m), 5.01 (1H, d, J=5 Hz), 5.30-5.40

(2H, m), 5.85 (1H, dd, J=16, 4 Hz), 6.58 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 6.74 (1H, d, J=16 Hz), 6.85-6.95 (3H, m), 7.25-7.45 (3H, m), 7.57 (1H, t, J=8 Hz), 7.94 (1H, s), 7.95 (1H, s)

I R スペクトル  $\nu_{\max}$  KBr  $\text{cm}^{-1}$ : 3403, 2231, 1741, 1616, 1504

マスペクトル m/z (FAB): 629 ( $M^+ + 1$ ).

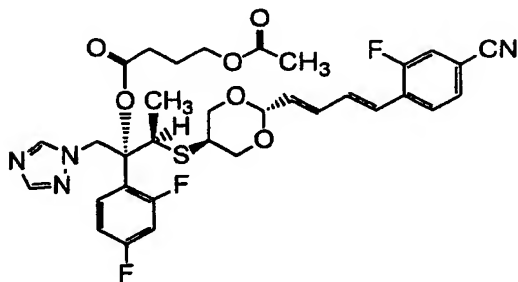
【0408】

(実施例 12)

(1R, 2R) - 2 - [ [トランス - 2 - [ (1E, 3E) - 4 - (4-シアノ - 2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサネ - 5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [ (1H-1, 2, 4-トリアゾール - 1-イル) メチル] プロピル = 4-アセトキシブチレート (例示番号4-2)

【0409】

【化74】



【0410】

(1) 4-クロロ-4-オキシブチル=アセタート

4-アセトキシブタン酸 (Tetrahedron, 45巻, 7783頁 (1989年) ; 2.00 g, 13.7 mmol) をジクロロメタン (10 ml) に溶解し、N, N-ジメチルホルムアミド (0.05 ml) と塩化オキサリル (2.5 g) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した後、トルエンを加え減圧下溶媒を留去した。得られた残留物を減圧下簡易蒸留で精製することにより、標記化合物 1.57 g (収率70%) を無色油状物として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 2.05 (2H, m), 2.07 (3H, s), 3.00 (2H, t, J=7 Hz), 4.12 (2H, t, J=6 Hz)。

(2) (1R, 2R) - 2 - [ [トランス - 2 - [ (1E, 3E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [ (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロピル = 4 - アセトキシブチラート (標記目的化合物)

参考例 1 で述べる 4 - [ (1E, 3E) - 4 - [トランス - 5 - [ [ (1R, 2R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル] チオ] - 1, 3 - ジオキサン - 2 - イル] - 1, 3 - ブタジエニル] - 3 - フルオロベンゾニトリル (1.10 g, 2.03 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (約 50 mg, 2.1 mmol) を室温で加えた。混合物を 15 分間攪拌した後、(1) で得た 4 - クロロ - 4 - オキソブチル = アセタート (330 mg, 2.0 mmol) を加え、さらに 1 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を注ぎ込んだ。有機層を分離し、炭酸水素ナトリウム水溶液と食塩水で順に洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をリサイクル分取 HPLC [LC - 908; 日本分析工業製; GPC カラム JAIGEL-1H (20 mm i.d. × 600 mm) と JAIGEL-2H (20 mm i.d. × 600 mm) を直列につないで使用; 溶媒, クロロホルム] で精製して、標記化合物 662 mg (収率 49%) を無色の非晶質の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.35 (3H, dd,  $J=7, 2$  Hz), 1.85-2.05 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.35-2.55 (2H, m), 3.06 (1H, tt,  $J=11, 5$  Hz), 3.52 (1H, t,  $J=11$  Hz), 3.53 (1H, t,  $J=11$  Hz), 3.93 (1H, q,  $J=7$  Hz), 4.12 (2H, t,  $J=7$  Hz) 4.15-4.25 (2H, m), 5.00 (1H, d,  $J=4$  Hz), 5.36 (2H, s), 5.86 (1H, dd,  $J=15, 4$  Hz), 6.59 (1H, dd,  $J=15, 10$  Hz), 6.73 (1H, d,  $J=15$  Hz), 6.85-6.95 (3H, m), 7.30-7.45 (3H, m), 7.57 (1H, t,  $J=8$  Hz), 7.90 (1H, s), 7.93 (1H, s)

I R スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  KBr  $\text{cm}^{-1}$  : 2231, 1739, 1616, 1504

マススペクトル  $m/z$  (FAB) : 671 ( $M^+ + 1$ )。

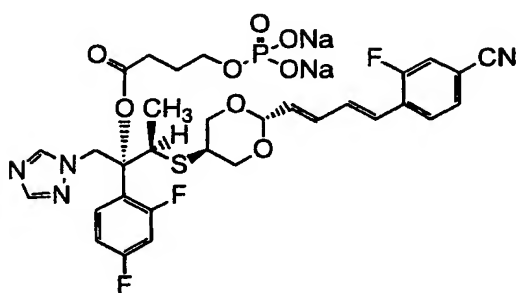
【0411】

## (実施例 1 3)

ジソジウム＝4－[(1R, 2R)－2－[[トランス－2－[(1E, 3E)－4－(4－シアノ－2－フルオロフェニル)－1, 3－ブタジエニル]－1, 3－ジオキサン－5－イル]チオ]－1－(2, 4－ジフルオロフェニル)－1－[(1H－1, 2, 4－トリアゾール－1－イル)メチル]プロポキシ]－4－オキソブチル＝ホスファート（例示番号4-16の二ナトリウム塩）

【0412】

【化75】



【0413】

(1) 4－メトキシベンジル＝4－[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシ]ブチラート

市販のナトリウム＝4－ヒドロキシブチラート (630 mg, 5.00 mmol) のN, N－ジメチルホルムアミド (3.5 ml) けん濁液に4－メトキシベンジル＝クロリド (783 mg, 5.00 mmol) を加え、混合物を3時間100℃で加熱した。混合物を冷却後、酢酸エチルで希釈し、水で2回、食塩水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して無色油状の残留物を得た。これをジクロロメタン(5 ml)に溶解し、テトラゾール (700 mg, 10 mmol) とビス(アリルオキシ) (ジイソプロピルアミノ) ホスフィン (Tetrahedron Lett., 30巻, 4219頁 (1989年) ; 1.5 g, 6.1 mmol) を0℃で加え、混合物を同温で5分間攪拌した。混合物を室温に昇温し30分間攪拌した後、メタノール (0.1 ml) を加えた。さらに混合物を5分間攪拌した後、tert-ブチルヒドロペルオキシド (ca. 5 M ノナン溶液, 1.5 ml, ca. 7.5 mmol) を0℃で加え、混合物を室温で30分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及びチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、混

合物を10分間攪拌した後、酢酸エチルと水に分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液および食塩水でそれぞれ洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して得られた油状の残留物を、シリカゲル30 gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン（2：3～1：1）混合溶媒で溶出し、標記化合物1.55 g（収率81%）を無色の油状物として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 2.01 (2H, quint,  $J=7$  Hz), 2.47 (2H, t,  $J=7$  Hz), 3.81 (3H, s), 4.10 (2H, q,  $J=7$  Hz), 4.50-4.55 (4H, m), 5.06 (2H, s), 5.25 (2H, br d,  $J=10$  Hz), 5.36 (2H, br d,  $J=17$  Hz), 5.93 (2H, ddt,  $J=17, 10, 5$  Hz), 6.84 (2H, d,  $J=9$  Hz), 7.29 (2H, d,  $J=9$  Hz)

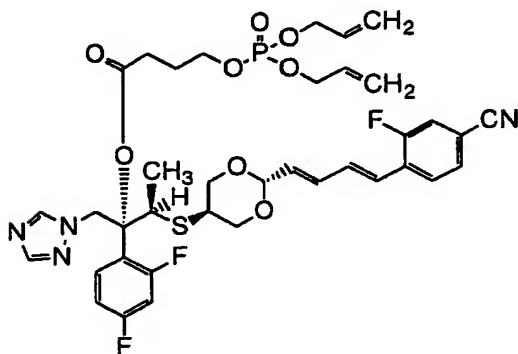
I R スペクトル  $\nu_{\text{max}} \text{ neat cm}^{-1}$  : 1731, 1613, 1516, 1464, 1254

マスペクトル  $m/z$  (FAB) : 385 ( $M^+ + 1$ )。

(2) ジアリル=4-[ (1R, 2R) -2-[ [トランス-2-[ (1E, 3E) -4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1,3-ブタジエニル]-1,3-ジオキサン-5-イル] チオ]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-[ (1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロポキシ]-4-オキソブチル=ホスファート

【0414】

【化76】



【0415】

(1) で得た4-メトキシベンジル=4-[ [ビス(アリルオキシ) ホスホリル] オキシ] ブチラート (700 mg, 1.82 mmol) とアニソール (0.7 ml) の混合

物にトリフルオロ酢酸 (3 ml) を室温で加えた。混合物を室温で15分攪拌した後、トルエンで希釈し、減圧下溶媒を留去した。残留物を再びトルエンに溶解し、減圧下溶媒を留去することにより、粗製の4-[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシ]ブタン酸を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 2.03 (2H, quint,  $J=7$  Hz), 2.51 (2H, t,  $J=7$  Hz), 4.16 (2H, q,  $J=7$  Hz), 4.55-4.60 (4H, m), 5.29 (2H, br d,  $J=10$  Hz), 5.39 (2H, br d,  $J=17$  Hz), 5.94 (2H, ddt,  $J=17, 10, 5$  Hz), 11.29 (1H, br s)。

#### 【 0 4 1 6 】

得られた粗製の4-[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシ]ブタン酸をジクロロメタン(3.5 ml)に溶解し、N, N-ジメチルホルムアミド (0.05 ml) と塩化オキサリル (350 mg) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した後、トルエンを加え減圧下溶媒を留去し、粗製の4-[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシ]ブチリル=クロリドを得た。

#### 【 0 4 1 7 】

参考例1で述べる4-[(1E, 3E)-4-[トランス-5-[[ (1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキサソ-2-イル]-1, 3-ブタジエニル]-3-フルオロベンゾニトリル (936 mg, 1.73 mmol) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (55% 鉱油ディスパーション; 80 mg, 1.83 mmol) を室温で加えた。混合物を3時間攪拌した。得られたけん濁混合物を0℃に冷却し、攪拌している中へ、上で得た粗製の4-[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシ]ブチリル=クロリドを加えた。混合物を室温で30分間攪拌した。冷却後、混合物を酢酸エチルと塩化アンモニウム水溶液に分配し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して得られた油状の残留物を、シリカゲル30 gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール (1 : 0 ~ 10 : 1) 混合溶媒で溶出し、標記化合物862 mg (収率63%) を淡黄色で非晶質の固体として得た。



NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.35 (3H, dd,  $J=7$ , 2 Hz), 1.90-2.10 (2H, m), 2.46 (1H, dt,  $J=17$ , 7 Hz), 2.57 (1H, dt,  $J=17$ , 7 Hz), 3.04 (1H, tt,  $J=11$ , 5 Hz), 3.52 (2H, t,  $J=11$  Hz), 3.90 (1H, q,  $J=7$  Hz), 4.12 (2H, q,  $J=7$  Hz), 4.15-4.25 (2H, m), 4.55-4.60 (4H, m), 5.00 (1H, d,  $J=4$  Hz), 5.27 (2H, d,  $J=11$  Hz), 5.35 (2H, s), 5.38 (2H, d,  $J=17$  Hz), 5.85 (1H, dd,  $J=15$ , 4 Hz), 5.90-6.00 (2H, m), 6.58 (1H, dd,  $J=16$ , 11 Hz), 6.74 (1H, d,  $J=15$  Hz), 6.85-6.95 (3H, m), 7.30-7.45 (3H, m), 7.57 (1H, t,  $J=8$  Hz), 7.90 (1H, s), 7.92 (1H, s)

I R スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  KBr  $\text{cm}^{-1}$ : 2233, 1741, 1615, 1600, 1504

マススペクトル  $m/z$  (FAB): 789 ( $M^+ + 1$ ).

(3) ジソジウム = 4 - [ (1 R, 2 R) - 2 - [ [トランス - 2 - [ (1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [ (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロポキシ] - 4 - オキソブチル = ホスファート (標記目的化合物)

(2) で得たジアリル = 4 - [ (1 R, 2 R) - 2 - [ [トランス - 2 - [ (1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [ (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロポキシ] - 4 - オキソブチル = ホスファート ( $350 \text{ mg}$ ,  $4.53 \times 10^{-4} \text{ mol}$ )、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム ( $5 \text{ mg}$ )、及びトリフェニルホスフィン ( $5 \text{ mg}$ ) をジクロロメタン ( $3 \text{ ml}$ ) に溶解した。混合物にピロリジン ( $644 \text{ mg}$ ,  $9.06 \times 10^{-3} \text{ mol}$ ) を室温で加え1時間攪拌した。混合液をトルエンで希釈し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をCosmosil 75  $\text{C}_{18}$ -PREP (ナカライテスク製;  $15 \text{ g}$ ) を用いた逆相カラムクロマトグラフィーに付し、水-メタノール (1 : 0 ~ 4 : 6) 混合溶媒で溶出した。集めたフラクションを濃縮し、得られた残留物を、陽イオン交換樹脂 (Dowex 50W-8X, ナトリウム型, 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を用いて調製;  $5 \text{ ml}$ ) に付し、水で溶出した。集めたフラクションを減圧下濃縮し、凍結乾燥することにより、標記目的化合物  $233 \text{ mg}$  (収率64

%) を非晶質の無色固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  ppm : 1.13 (3H, d, J=7 Hz), 1.68 (2H, quint, J=7 Hz), 2.35-2.50 (2H, m), 2.87 (1H, m), 3.43 (1H, t, J=12 Hz), 3.46 (1H, t, J=12 Hz), 3.55-3.65 (3H, m), 3.95-4.05 (2H, m), 4.97 (1H, d, J=4 Hz), 5.13 (1H, d, J=15 Hz), 5.26 (1H, d, J=15 Hz), 5.65 (1H, dd, J=15, 5 Hz), 6.42 (1H, dd, J=15, 10 Hz), 6.64 (1H, d, J=16 Hz), 6.80-6.90 (3H, m), 7.25-7.35 (3H, m), 7.51 (1H, t, J=7 Hz), 7.82 (1H, s), 8.13 (1H, s)

I R スペクトル  $\nu_{\max}$  KBr  $\text{cm}^{-1}$  : 3432, 2231, 1740, 1615, 1599, 1503, 1418, 1387, 1276, 1257, 1142

マスペクトル m/z (FAB) : 753 ( $M^+ + 1$ )

元素分析 :  $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_8\text{PSNa}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  として計算値 : C, 46.16; H, 4.50; N, 6.95; Na, 5.70。分析値 : C, 46.41; H, 4.83; N, 7.04; Na, 5.37。

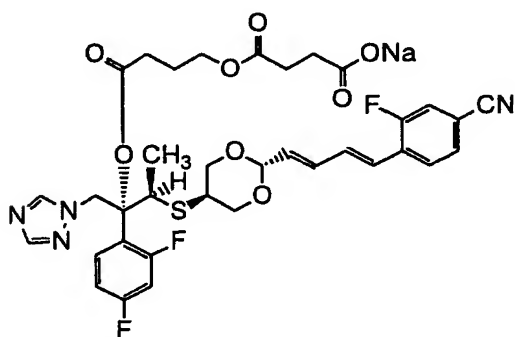
【 0 4 1 8 】

(実施例 1 4)

ソジウム＝4－[(1R, 2R)－2－[[トランス－2－[(1E, 3E)－4－(4－シアノ－2－フルオロフェニル)－1, 3－ブタジエニル]－1, 3－ジオキサシロキサン－5－イル]チオ]－1－(2, 4－ジフルオロフェニル)－1－[(1H－1, 2, 4－トリアゾール－1－イル)メチル]プロポキシ]－4－オキソブチル＝スクシナート (例示番号4-6のナトリウム塩)

【 0 4 1 9 】

【化 7 7】



## 【0420】

(1) アリル=4-クロロ-4-オキソブチラート

市販の無水コハク酸 (2.00 g, 20.0 mmol) のジクロロメタン (10 ml) 溶液にアリルアルコール (1.75 g, 30.1 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (3.88 g, 30.1 mmol) と 4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン (10 mg) を室温で加えた。混合物を1時間攪拌後、1N塩酸を加えた後酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、粗製のコハク酸水素アリルを得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 2.65-2.75 (4H, m), 4.61 (2H, d,  $J=6$  Hz), 5.24 (1H, dd,  $J=10, 2$  Hz), 5.33 (1H, dd,  $J=17, 1$  Hz), 5.91 (1H, ddt,  $J=17, 10, 6$  Hz), 11.05 (1H, br s)。

## 【0421】

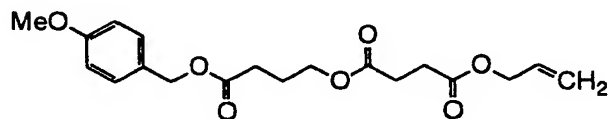
得られた粗製のコハク酸水素アリルをジクロロメタン (10 ml) に溶解し、N,N-ジメチルホルムアミド (0.05 ml) と塩化オキサリル (3.8 g) を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した後、トルエンを加え減圧下溶媒を留去した。得られた残留物を減圧下簡易蒸留で精製することにより、標記化合物 2.89 g (収率82%) を淡黄色油状物として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 2.72 (2H, t,  $J=7$  Hz), 3.23 (2H, t,  $J=7$  Hz), 4.62 (2H, d,  $J=5$  Hz), 5.26 (1H, dd,  $J=10, 1$  Hz), 5.33 (1H, dd,  $J=17, 1$  Hz), 5.90 (1H, ddt,  $J=17, 10, 5$  Hz)。

(2) アリル=4-[ (4-メトキシベンジル) オキシ ] -4-オキソブチル=スクシナート

## 【0422】

【化78】



## 【0423】

市販のナトリウム=4-ヒドロキシブチラート (756 mg, 6.00 mmol) のN,

N-ジメチルホルムアミド (10 ml) けん濁液に 4-メトキシベンジル=クロリド (987 mg, 6.30 mmol) を加え、混合物を 3 時間 100℃ で加熱した。混合物を冷却後、(1) で得たアリル=4-クロロ-4-オキソブチラート (1.06 g, 6.02 mmol)、トリエチルアミン (920  $\mu$ l, 6.60 mmol)、及び 4-(N, N-ジメチルアミノ) ピリジン (10 mg) を 0℃ で加えた。混合物を室温で 18 時間攪拌し、得られた混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液および食塩水でそれぞれ洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して得られた油状の残留物を、シリカゲル 50 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサーン-酢酸エチル (3 : 1 ~ 2 : 1) 混合溶媒で溶出し、標記化合物 1.52 g (収率 70%) を無色油状物として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.47 (2H, quint,  $J=7$  Hz), 2.42 (2H, t,  $J=7$  Hz), 2.55-2.70 (4H, m), 3.81 (3H, s), 4.13 (2H, t,  $J=7$  Hz), 4.59 (2H, dt,  $J=6, 2$  Hz), 5.06 (2H, s), 5.23 (1H, br d,  $J=11$  Hz), 5.30 (1H, br d,  $J=18, 2$  Hz), 5.89 (1H, ddt,  $J=18, 11, 6$  Hz), 6.89 (2H, d,  $J=8$  Hz), 7.29 (2H, d,  $J=8$  Hz)

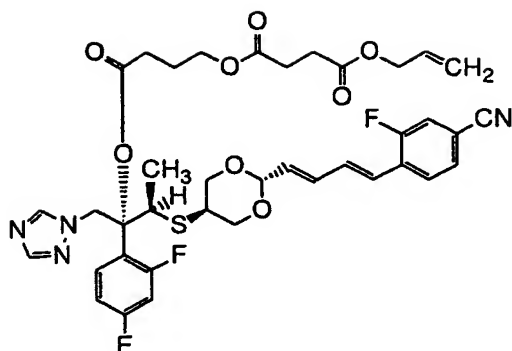
I R スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  neat  $\text{cm}^{-1}$  : 1735, 1614, 1516, 1249 1163

マススペクトル  $m/z$  (EI) : 364 ( $M^+$ )。

(3) アリル=4-[ (1R, 2R) -2-[ [トランス-2-[ (1E, 3E) -4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル) -1, 3-ブタジエニル] -1, 3-ジオキサン-5-イル] チオ] -1-(2, 4-ジフルオロフェニル) -1-[ (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロポキシ] -4-オキソブチル=スクシナート

【 0 4 2 4 】

## 【化 7 9】



## 【0 4 2 5】

実施例 1 3 - (2) で述べた方法と同様な方法で、(2) で得たアリル = 4 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] - 4 - オキソブチル = スクシナート (546 mg, 1.50 mmol) を、アニソール (0.50 ml) とトリフルオロ酢酸 (5 ml) で処理して粗製の 4 - [4 - (アリルオキシ) - 4 - オキソブチリルオキシ] 酪酸に導き、さらに塩化オキサリル (290 mg) で処理して粗製のアリル = 4 - クロロ - 4 - オキソブチル = スクシナートに導いた。

## 【0 4 2 6】

この粗製のアリル = 4 - クロロ - 4 - オキソブチル = スクシナートを、参考例 1 で述べる 4 - [(1 E, 3 E) - 4 - [トランス - 5 - [[(1 R, 2 R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル] チオ] - 1, 3 - ジオキサン - 2 - イル] - 1, 3 - ブタジエニル] - 3 - フルオロベンゾニトリル (814 mg, 1.50 mmol) と水素化ナトリウム (55% 鉱油ディスパーション; 70 mg, 1.6 mmol) を用いて実施例 1 3 - (2) と同様に処理した。得られた粗標記化合物をリサイクル分取 HPLC [LC - 9 0 8; 日本分析工業製; GPC カラム JAIGEL-1 H (20 mm i.d. × 600 mm) と JAIGEL-2H (20 mm i.d. × 600 mm) を直列につないで使用; 溶媒, クロロホルム] で精製して、標記化合物 459 mg (収率 40%) を無色の粘稠性物質として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.35 (3H, dd,  $J=7, 2$  Hz), 1.85-2.05 (2H, m), 2.35-2.55 (2H, m), 2.60-2.75 (4H, m), 3.05 (1H, tt,  $J=12, 5$

Hz), 3.52 (2H, t, J=11 Hz), 3.92 (1H, q, J=7 Hz), 4.15-4.25 (4H, m), 4.60 (2H, br d, J=6 Hz), 5.00 (1H, d, J=4 Hz), 5.23 (1H, br d, J=11 Hz), 5.31 (1H, br d, J=17 Hz), 5.35 (2H, s), 5.85 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 5.90 (1H, ddt, J=17, 11, 6 Hz), 6.58 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 6.74 (1H, d, J=16 Hz), 6.85-6.95 (3H, m), 7.30-7.45 (3H, m), 7.57 (1H, t, J=8 Hz), 7.90 (1H, s), 7.92 (1H, s)

I R スペクトル  $\nu_{\max}$   $\text{CH}_3\text{Cl}$   $\text{cm}^{-1}$ : 2233, 1737, 1616, 1598, 1504

マススペクトル  $m/z$  (FAB): 769 ( $M^+ + 1$ ).

(4) ソジウム = 4 - [ (1 R, 2 R) - 2 - [ [トランス - 2 - [ (1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [ (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロポキシ] - 4 - オキソブチル = スクシナート (標記目的化合物)

(3) で得たアリル = 4 - [ (1 R, 2 R) - 2 - [ [トランス - 2 - [ (1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [ (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロポキシ] - 4 - オキソブチル = スクシナート (180 mg,  $2.35 \times 10^{-4}$  mmol) とビス (トリフェニルホスフィン) ジクロロパラジウム (3 mg)、及び水素化トリブチルスズ (100 mg,  $3.44 \times 10^{-4}$  mmol) を、実施例 1 - (13) と同様な方法で反応させ処理することにより、標記目的化合物の粗製品を油状物として得た。これを Cosmosil 75  $\text{C}_{18}$ -PREP (ナカライテスク製; 20 g) を用いた逆相カラムクロマトグラフィーに付し、水 - メタノール (4 : 6 ~ 3 : 7) 混合溶媒で溶出した。得られたフラクションを濃縮し、凍結乾燥して、標記目的化合物 64 mg (収率 36%) を無色の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm: 1.31 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 1.90-2.00 (2H, m), 2.40-2.65 (6H, m), 3.03 (1H, tt, J=12, 5 Hz), 3.52 (2H, t, J=11 Hz), 3.85 (1H, q, J=7 Hz), 4.05-4.25 (4H, m), 5.04 (1H, d, J=5 Hz), 5.44 (2H, m), 5.85 (1H, dd, J=15, 5 Hz), 6.59 (1H, dd, J=15, 10 Hz), 6.

80 (1H, d, J=15 Hz), 6.95-7.05 (2H, m), 7.10 (1H, dd, J=15, 10 Hz), 7.45-7.55 (3H, m), 7.80 (1H, t, J=8 Hz), 8.00 (1H, s), 8.32 (1H, s)

I R スペクトル  $\nu_{\max}$  CH<sub>3</sub>Cl cm<sup>-1</sup>: 3438, 2231, 1737, 1614, 1595, 1504, 1419

マススペクトル m/z (FAB): 751 (M<sup>+</sup>+1)。

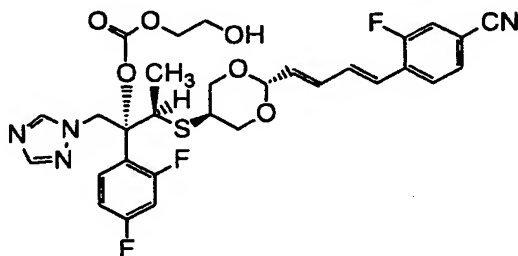
【 0 4 2 7 】

(実施例 1 5)

(1 R, 2 R) - 2 - [ [トランス-2- [ (1 E, 3 E) - 4 - (4 -シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサシラン-5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [ (1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル = (2-ヒドロキシエチル) = カルボナート (例示番号4-31)

【 0 4 2 8 】

【 化 8 0 】

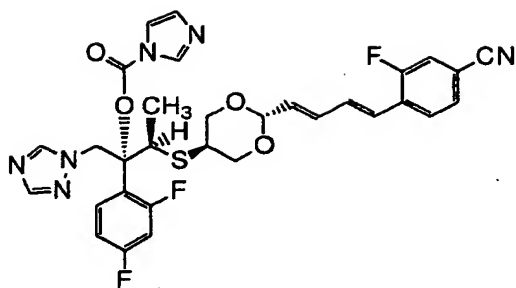


【 0 4 2 9 】

(1) (1 R, 2 R) - 2 - [ [トランス-2- [ (1 E, 3 E) - 4 - (4 -シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサシラン-5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [ (1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル = イミダゾール-1-カルボキシレート

【 0 4 3 0 】

## 【化 8 1】



## 【0431】

参考例 1 で述べる 4 - [ (1 E, 3 E) - 4 - [トランス - 5 - [ [ (1 R, 2 R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル] チオ] - 1, 3 - ジオキサン - 2 - イル] - 1, 3 - ブタジエニル] - 3 - フルオロベンゾニトリル (4.90 g, 9.03 mmol) と 1, 1' - カルボニルジイミダゾール (1.53 g, 9.44 mmol) をジクロロメタン (20 ml) に溶解した。得られた混合物に水素化ナトリウム (55% 鉱油ディスパーション; 10 mg,  $2.3 \times 10^{-4}$  mol) を加え、攪拌しながら還流下 3 時間加熱した。冷却後、リン酸バッファー (pH 7.4) を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物を、シリカゲル 120 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1 ~ 1 : 0) 混合溶媒で溶出し、標記化合物 4.00 g (収率 70%) を無色で非晶質の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.46 (3H, dd,  $J=7, 2$  Hz), 3.01 (1H, tt,  $J=11, 5$  Hz), 3.51 (1H, t,  $J=12$  Hz), 3.52 (1H, t,  $J=12$  Hz), 4.01 (1H, q,  $J=7$  Hz), 4.10-4.20 (2H, m), 5.00 (1H, d,  $J=5$  Hz), 5.28 (1H, br d,  $J=18$  Hz), 5.48 (2H, s), 5.85 (1H, dd,  $J=15, 4$  Hz), 6.58 (1H, dd,  $J=15, 11$  Hz), 6.90-7.00 (3H, m), 7.13 (1H, br s), 7.30-7.45 (4H, m), 7.57 (1H, t,  $J=8$  Hz), 7.84 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.11 (1H, s)

I R スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  KBr  $\text{cm}^{-1}$  : 2230, 1763, 1615, 1504, 1418, 1390

マスペクトル  $m/z$  (FAB) : 637 ( $M^+ + 1$ )。



## (2) 2-[(tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ]エタノール

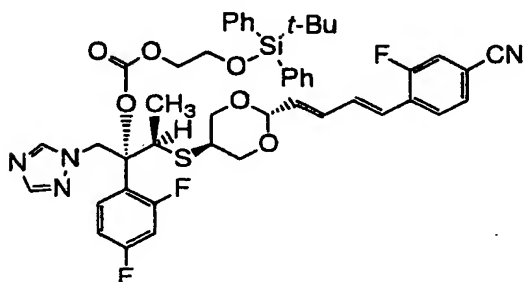
市販の酢酸2-ヒドロキシエチル (3.12 g, 30.0 mmol)、トリエチルアミン (4.6 ml, 33 mmol)、及び4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン (100 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、室温でtert-ブチルクロロジフェニルシラン (8.65 g, 31.5 mmol) を加え、混合物を20時間攪拌した。得られた溶液をヘキサン-酢酸エチル (1:1) 混合溶媒で希釈し、水と食塩水でそれぞれ洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をメタノール (100 ml) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%含有メタノール溶液、3 ml) を室温に加え、混合物を2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルとリン酸バッファー (pH 7) に分配し、有機層を食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物の粗製品5.18 g (粗収率57%) を無色の油状物として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.07 (9H, s), 2.11 (1H, t, J=6 Hz), 3.65-3.70 (2H, m), 3.77 (2H, t, J=5 Hz), 7.35-7.50 (6H, m), 7.65-7.70 (4H, m)。

(3) 2-[(tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ]エチル = (1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1,3-ブタジエニル]-1,3-ジオキサン-5-イル]チオ]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロピル=カルボナート

【0432】

【化82】



【0433】

(1) で得た (1 R, 2 R) - 2 - [ [トランス-2 - [ (1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ-2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン-5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [ (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール-1 - イル) メチル] プロピル=イミダゾール-1 - カルボキシラート (637 mg, 1.00 mmol) と (2) で得た粗製の 2 - [ (t e r t - ブチルジフェニルシリル) オキシ] エタノール (315 mg, ca.1.05 mmol) をジクロロメタン (3 ml) に溶解し、カリウム=t e r t - ブトキシド (5 mg) を加えた。混合物を攪拌しながら15分間加熱還流した。冷却後、得られた混合物にリン酸バッファー (pH 7) を注ぎ、反応生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をリサイクル分取HPLC [LC-908; 日本分析工業製; GPCカラムJAIGEL-1H (20 mm i.d. × 600 mm) とJAIGEL-2H (20 mm i.d. × 600 mm) を直列につないで使用; 溶媒, クロロホルム] で精製して、標記化合物631.4 mg (収率73%) を無色の非晶質の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.07 (9H, s), 1.35 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 3.04 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.48 (1H, t, J=11 Hz), 3.50 (1H, t, J=11 Hz), 3.80-3.95 (3H, m), 4.15-4.20 (2H, m), 4.30-4.35 (2H, m), 4.94 (1H, d, J=5 Hz), 5.36 (1H, dd, J=15, 3 Hz), 5.41 (1H, d, J=15 Hz), 5.84 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.55 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.71 (1H, d, J=16 Hz), 6.75-6.95 (3H, m), 7.30-7.50 (9H, m), 7.56 (1H, t, J=8 Hz), 7.65-7.75 (4H, m), 7.90 (1H, s), 7.95 (1H, s)

I R スペクトル ν<sub>max</sub> KBr cm<sup>-1</sup>: 2230, 1750, 1615, 1503

マスマスペクトル m/z (FAB): 869 (M<sup>+</sup>+1)。

(4) (1 R, 2 R) - 2 - [ [トランス-2 - [ (1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ-2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン-5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [ (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール-1 - イル) メチル] プロピル= (2 - ヒドロキシエチル) = カルボナート (標記目的化合物)

(3) で得た 2 - [ (t e r t - ブチルジフェニルシリル) オキシ] エチル=

(1R, 2R) - 2 - [ [トランス - 2 - [ (1E, 3E) - 4 - (4-シアノ - 2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサン-5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [ (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル=カルボナート (470 mg,  $5.41 \times 10^{-4}$  mol) のテトラヒドロフラン (1.5 ml) 溶液に、室温で酢酸 (33 mg,  $5.5 \times 10^{-4}$  mol) とテトラブチルアンモニウムフルオリド (1Mテトラヒドロフラン溶液; 0.55 ml,  $5.5 \times 10^{-4}$  mol) を順に加えた。混合物を同温で1時間攪拌した後、酢酸エチルとリン酸バッファー (pH 7) を注ぎ込み、有機層を分離した。有機層を食塩水で洗浄後、無類硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をリサイクル分取HPLC [LC-908; 日本分析工業製; GPCカラムJAIGEL-1H (20 mm i.d. × 600 mm) とJAIGEL-2H (20 mm i.d. × 600 mm) を直列につないで使用; 溶媒, クロロホルム] で精製して、標記化合物186 mg (収率55%) を無色の非晶質の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.34 (3H, dd,  $J=7, 3$  Hz), 1.90 (1H, br s), 2.95-3.10 (1H, m), 3.49 (1H, t,  $J=11$  Hz), 3.51 (1H, t,  $J=11$  Hz), 3.80-3.90 (3H, m), 4.19 (1H, ddd,  $J=11, 5, 2$  Hz), 4.25-4.40 (3H, m), 4.94 (1H, d,  $J=5$  Hz), 5.39 (2H, m), 5.85 (1H, dd,  $J=15, 4$  Hz), 6.58 (1H, dd,  $J=15, 11$  Hz), 6.73 (1H, d,  $J=16$  Hz), 6.85-7.00 (3H, m), 7.33 (1H, dd,  $J=10, 1$  Hz), 7.40 (1H, dd,  $J=8, 1$  Hz), 7.45 (1H, td,  $J=9, 6$  Hz), 7.57 (1H, t,  $J=8$  Hz), 7.96 (1H, s), 8.04 (1H, s)。

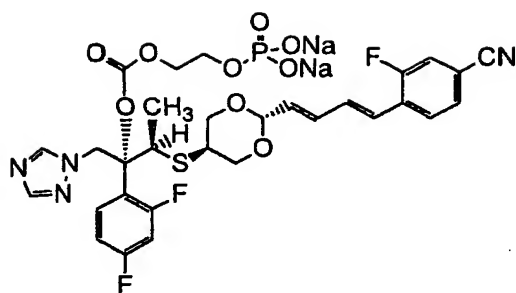
【0434】

(実施例16)

ジソジウム = 2 - [ [ (1R, 2R) - 2 - [ [トランス - 2 - [ (1E, 3E) - 4 - (4-シアノ - 2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサン-5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [ (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロボキシ] カルボニルオキシ] エトキシ = ホスファート (例示番号4-45の二ナトリウム塩)

【0435】

【化 83】

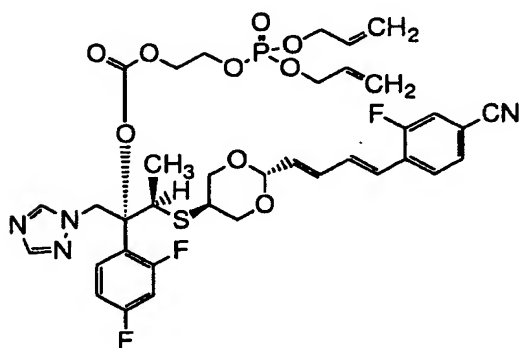


【0436】

(1) 2- [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシ] エチル = (1R, 2R) - 2- [[トランス-2- [(1E, 3E) - 4- (4-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサン-5-イル] チオ] - 1- (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1- [(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル = カルボナート

【0437】

【化 84】



【0438】

(実施例 15) で得た (1R, 2R) - 2- [[トランス-2- [(1E, 3E) - 4- (4-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサン-5-イル] チオ] - 1- (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1- [(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル = (2-ヒドロキシエチル) = カルボナート (180 mg,  $2.85 \times 10^{-4}$  mol) のジクロロメタン (2 ml) 溶液に、テトラゾール (40 mg,  $5.7 \times 10^{-4}$  mol) とビス (ア

リルオキシ) (ジイソプロピルアミノ) ホスフィン (Tetrahedron Lett., 30巻, 4219頁 (1989年) ; 105 mg,  $4.28 \times 10^{-4}$  mmol) を室温に加え、混合物を30分間攪拌した。混合物にアリルアルコール (0.1 ml) を同温に加え、さらに20分間攪拌した。混合液を0°Cに冷却後、tert-ブチルヒドロペルオキシド (ca. 5 M ノナン溶液, 1.5 ml, ca. 7.5 mmol) を加え、混合物を室温で30分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及びチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、混合物を10分間攪拌した後、酢酸エチルと水に分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液および食塩水でそれぞれ洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して得られた残留物を、リサイクル分取HPLC [LC-908; 日本分析工業製; GPCカラムJAIGEL-1H (20 mm i.d.  $\times$  600 mm) とJAIGEL-2H (20 mm i.d.  $\times$  600 mm) を直列につないで使用; 溶媒, クロロホルム] で精製して、標記化合物124 mg (収率55%) を無色の粘貼性物質として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.35 (3H, dd,  $J=7, 2$  Hz), 3.01 (1H, tt,  $J=12, 5$  Hz), 3.48 (1H, t,  $J=12$  Hz), 3.50 (1H, t,  $J=12$  Hz), 3.84 (1H, q,  $J=7$  Hz), 4.17 (1H, ddd,  $J=12, 5, 2$  Hz), 4.25-4.35 (4H, m), 4.40-4.50 (1H, m), 4.55-4.60 (4H, m), 4.97 (1H, d,  $J=4$  Hz), 5.26 (2H, dt,  $J=12, 1$  Hz), 5.35-5.40 (4H, m), 5.84 (1H, dd,  $J=15, 4$  Hz), 5.85-6.00 (2H, m), 6.57 (1H, dd,  $J=15, 11$  Hz), 6.73 (1H, d,  $J=15$  Hz), 6.85-7.00 (3H, m), 7.33 (1H, dd,  $J=10, 1$  Hz), 7.40 (1H, dd,  $J=8, 1$  Hz), 7.46 (1H, td,  $J=9, 6$  Hz), 7.57 (1H, t,  $J=8$  Hz), 7.94 (1H, s), 7.98 (1H, s)

IR スペクトル  $\nu_{\text{max}}$   $\text{CHCl}_3$   $\text{cm}^{-1}$  : 2233, 1753, 1616, 1504, 1276, 1140

マススペクトル  $m/z$  (FAB) : 791 ( $M^+ + 1$ )。

(2) ジソジウム = 2 - [ [ (1R, 2R) - 2 - [ [トランス - 2 - [ (1E, 3E) - 4 - (4-シアノ - 2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサ - 5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [ (1H - 1, 2, 4-トリアゾール - 1-イル) メチル] プロポキシ] カルボニルオキシ] エトキシ = ホスファート (標記目的化合物)

(1) で得た 2 - [ [ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシ] エチル = (

1 R, 2 R) - 2 - [ [トランス-2 - [ (1 E, 3 E) - 4 - (4 -シアノ-2 -フルオロフェニル) - 1, 3 -ブタジエニル] - 1, 3 -ジオキサ-5 -イル] チオ] - 1 - (2, 4 -ジフルオロフェニル) - 1 - [ (1 H-1, 2, 4 -トリアゾール-1 -イル) メチル] プロピル=カルボナート (120 mg,  $1.52 \times 10^{-4}$  mol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (2 mg)、及びテトラキストリフェニルホスフィン (2 mg) をジクロロメタン (1.2 ml) に溶解させた。混合液に室温でピロリジン (215 mg, 3.04 mmol) を加え、溶液を1時間攪拌した。以下実施例 1 3 - (3) と同様に処理し、標記目的化合物 87.5 mg (収率 76%) を非晶質の淡黄色固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $D_2O$ )  $\delta$  ppm : 1.18 (3H, d,  $J=7$  Hz), 2.81 (1H, m), 3.43 (1H, br t,  $J=12$  Hz), 3.46 (1H, br t,  $J=12$  Hz), 3.59 (1H, m), 3.85 (2H, m), 3.95-4.15 (2H, m), 4.22 (2H, m), 4.97 (1H, br d,  $J=4$  Hz), 5.21 (1H, br d,  $J=15$  Hz), 5.34 (1H, br d,  $J=15$  Hz), 5.65 (1H, br dd,  $J=15, 5$  Hz), 6.41 (1H, m), 6.63 (1H, br d,  $J=16$  Hz), 6.80-6.95 (3H, m), 7.25-7.60 (4H, m), 7.88 (1H, s), 8.26 (1H, s)

I R スペクトル  $\nu_{\max}$  KBr  $cm^{-1}$  : 3418, 2231, 1749, 1615, 1600, 1504, 1418, 1385, 1276, 1257, 1141。

マスペクトル  $m/z$  (FAB) : 755 ( $M^+ + 1$ )。

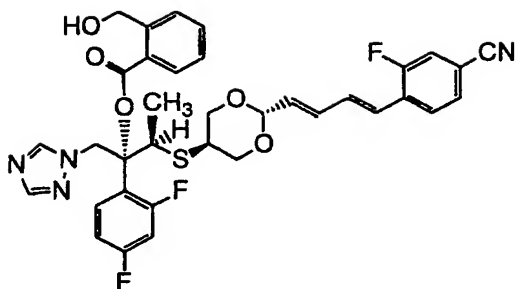
【 0 4 3 9 】

(実施例 1 7)

(1 R, 2 R) - 2 - [ [トランス-2 - [ (1 E, 3 E) - 4 - (4 -シアノ-2 -フルオロフェニル) - 1, 3 -ブタジエニル] - 1, 3 -ジオキサ-5 -イル] チオ] - 1 - (2, 4 -ジフルオロフェニル) - 1 - [ (1 H-1, 2, 4 -トリアゾール-1 -イル) メチル] プロピル=2 - (ヒドロキシメチル) ベンゾアート (例示番号 5-1)

【 0 4 4 0 】

【化 8 5】



【 0 4 4 1】

(1) 4-メトキシベンジル = 2-[(アリルオキシカルボニル)オキシメチル]ベンゾアート

市販の 1 (3 H) -イソベンゾフラノン (740 mg, 5.52 mmol) と水酸化カリウム (310 mg, 5.52 mmol) をメタノール-水 (2 : 1) 混合溶媒 (10 ml) にけん濁させ、70℃に加熱しながら3時間攪拌した。冷却後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物を40℃に加熱しながら真空ポンプで乾燥した。得られた固体を N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) にけん濁させ、4-メトキシベンジル = クロリド (865 mg, 5.52 mmol) を加えた。混合物を1時間100℃で加熱した。得られた混合物を冷却後、酢酸エチルで希釈し、水と食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して無色油状の残留物を得た。これをジクロロメタン (10 ml) に溶解し、4-(N,N-ジメチルアミノ) ピリジン (673 mg, 5.51 mmol) とクロロギ酸アリル (664 mg, 5.51 mmol) を0℃に加え、室温で1時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水と食塩水でそれぞれ洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して得られた油状の残留物を、シリカゲル60 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (5 : 1) 混合溶媒で溶出し、標記化合物905 mg (収率46%) を無色油状物として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 3.82 (3H, s), 4.66 (2H, dt, J=6, 1 Hz), 5.28 (1H, br d, J=10 Hz), 5.29 (2H, s), 5.38 (1H, br d, J=18 Hz), 5.61 (2H, s), 5.95 (1H, ddt, J=18, 10, 6 Hz), 6.91 (2H, d, J=9 Hz), 7.35-7.40 (1H, m), 7.39 (2H, d, J=9 Hz), 7.50-7.55 (2H, m), 8.02 (1H, d, J

=7 Hz)

I R スペクトル  $\nu_{\max}$  neat  $\text{cm}^{-1}$ : 1750, 1716, 1614, 1516, 1248

マススペクトル  $m/z$  (FAB): 356 ( $M^+$ ).

(2) 2-[(アリルオキシカルボニル)オキシメチル]安息香酸

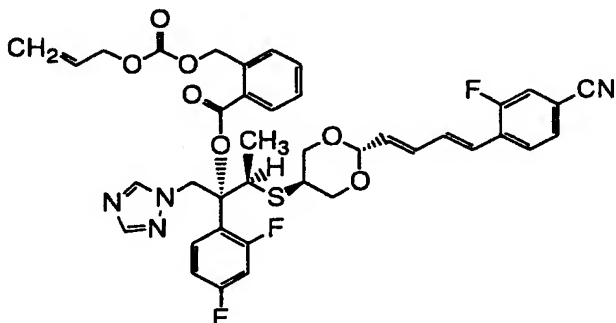
(1) で得た 4-メトキシベンジル=2-[(アリルオキシカルボニル)オキシメチル]ベンゾアート (6.80 g, 19.1 mmol) とアニソール (5 g) の混合物をトリフルオロ酢酸 (10 ml) に室温で溶解させた。混合物を15分間攪拌した後、トルエンで希釈し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をヘキサンで洗浄することにより、粗標記化合物 3.87 g (収率86%) で無色固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 4.68 (2H, dt,  $J=6, 1$  Hz), 5.29 (1H, br d,  $J=10$  Hz), 5.39 (1H, br d,  $J=17$  Hz), 5.67 (2H, s), 5.94 (1H, ddt,  $J=17, 10, 6$  Hz), 7.40-7.50 (1H, m), 7.60-7.65 (2H, m), 8.15 (1H, d,  $J=8$  Hz), 11.5 (1H, br s)。

(3) (1 R, 2 R) - 2 - [ [トランス-2 - [ (1 E, 3 E) - 4 - (4-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキササン-5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [ (1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル=2-[(アリルオキシカルボニル)オキシメチル]ベンゾアート

【0 4 4 2】

【化 8 6】



【0 4 4 3】

(2) で得た 2-[(アリルオキシカルボニル)オキシメチル]安息香酸 (850 mg



, 3.60 mmol) をジクロロメタン(5 ml)に溶解し、N, N-ジメチルホルムアミド(0.05 ml)と塩化オキサリル(570 mg)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した後、トルエンを加え減圧下溶媒を留去し、粗製の2-[(アリルオキシカルボニル)オキシメチル]ベンゾイル=クロリドを得た。

## 【0444】

参考例1で述べる4-[(1E, 3E)-4-[トランス-5-[[ (1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキサソ-2-イル]-1, 3-ブタジエニル]-3-フルオロベンゾニトリル(1.63 g, 3.00 mmol)と水素化ナトリウム(55%鉱油ディスパーション; 144 mg, 3.3 mmol)および上で得た粗製の2-[(アリルオキシカルボニル)オキシメチル]ベンゾイル=クロリドを用いて実施例13-(2)と以下同様に行なった。得られた粗生成物を、シリカゲル50 gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1~4:1)混合溶媒で溶出し、標記化合物1.68 g(収率74%)を淡黄色で非晶質の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.46 (3H, dd,  $J=7, 2$  Hz), 3.05 (1H, tt,  $J=11, 5$  Hz), 3.50 (1H, t,  $J=11$  Hz), 3.52 (1H, t,  $J=11$  Hz), 4.00 (1H, q,  $J=7$  Hz), 4.10-4.20 (2H, m), 4.60-4.70 (2H, m), 4.98 (1H, d,  $J=4$  Hz), 5.28 (1H, br d,  $J=10$  Hz), 5.37 (1H, br d,  $J=18$  Hz), 5.45-5.55 (4H, m), 5.84 (1H, dd,  $J=15, 4$  Hz), 5.94 (1H, ddt,  $J=18, 10, 6$  Hz), 6.57 (1H, dd,  $J=15, 11$  Hz), 6.73 (1H, d,  $J=15$  Hz), 6.85-6.95 (3H, m), 7.34 (1H, d,  $J=9$  Hz), 7.35-7.45 (3H, m), 7.55-7.65 (3H, m), 7.76 (1H, t,  $J=7$  Hz), 7.91 (1H, s), 7.98 (1H, s)

I R スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  KBr  $\text{cm}^{-1}$ : 2231, 1748, 1728, 1615, 1504

マスペクトル  $m/z$  (FAB): 761 ( $M^+ + 1$ )。

(4) (1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエニル]-1, 3-ジオキサソ-5-イル]チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロピル=2-(ヒドロキシメ

チル) ペンゾアート (標記目的化合物)

(3) で得た (1R, 2R) - 2 - [ [トランス - 2 - [ (1E, 3E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [ (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロピル = 2 - [(アリルオキシカルボニル)オキシメチル] ペンゾアート (1.52 g, 2.00 mmol)、ビス (トリフェニルホスフィン) ジクロロパラジウム (5 mg)、及び水素化トリブチルスズ (620 mg, 2.13 mmol) を用いて実施例 11 - (4) と以下同様に行ない、得られた粗生成物を、シリカゲル 50 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1:1 ~ 1:0) 混合溶媒で溶出し、標記化合物 1.096 g (収率 81%) を無色の非晶質の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.46 (3H, dd,  $J=7, 2$  Hz), 3.06 (1H, tt,  $J=12, 5$  Hz), 3.31 (1H, t,  $J=7$  Hz), 3.50 (1H, t,  $J=11$  Hz), 3.53 (1H, t,  $J=11$  Hz), 4.04 (1H, q,  $J=7$  Hz), 4.10-4.25 (2H, m), 4.73 (1H, dd,  $J=13, 7$  Hz), 4.80 (1H, dd,  $J=13, 7$  Hz), 4.98 (1H, d,  $J=4$  Hz), 5.52 (2H, m), 5.84 (1H, dd,  $J=16, 4$  Hz), 6.57 (1H, dd,  $J=15, 11$  Hz), 6.73 (1H, d,  $J=15$  Hz), 6.85-7.00 (3H, m), 7.33 (1H, dd,  $J=10, 1$  Hz), 7.35-7.45 (3H, m), 7.50-7.60 (3H, m), 7.79 (1H, dd,  $J=8, 1$  Hz), 7.89 (1H, s), 7.94 (1H, s)

IR スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  KBr  $\text{cm}^{-1}$ : 3402, 2231, 1722, 1616, 1504

マスペクトル  $m/z$  (FAB): 677 ( $M^+ + 1$ )。

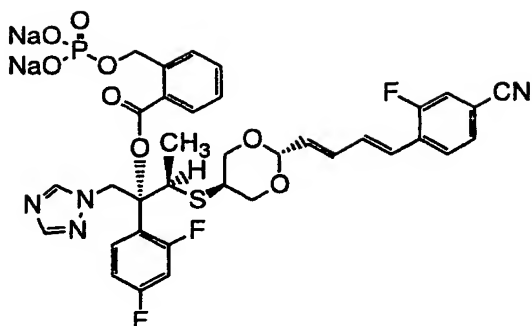
【0445】

(実施例 18)

ジソジウム = 2 - [ [ (1R, 2R) - 2 - [ [トランス - 2 - [ (1E, 3E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [ (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロポキシ] . カルボニル] ベンジル = ホスファート (例示番号 5-15 の二ナトリウム塩)

【0446】

【化 87】

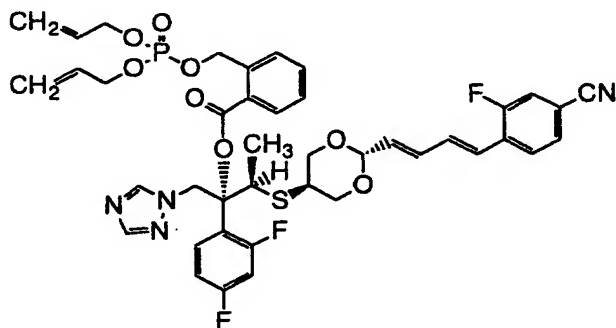


【0447】

(1) (1R, 2R) - 2 - [ [トランス-2 - [ (1E, 3E) - 4 - (4-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキササン-5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [ (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル = 2 - [ [ビス(アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] ベンゾアート

【0448】

【化 88】



【0449】

実施例 17 - (4) で得た (1R, 2R) - 2 - [ [トランス-2 - [ (1E, 3E) - 4 - (4-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキササン-5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [ (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル = 2 - (ヒドロキシメチル) ベンゾアート (540 mg,  $7.89 \times 10^{-4}$  mol) をジク

クロロメタン-アセトニトリル (1 : 1) 混合溶媒 (3 ml) に溶解した。テトラゾール (112 mg, 1.6 mmol) とビス (アリルオキシ) (ジイソプロピルアミノ) ホスフィン (Tetrahedron Lett., 30巻, 4219頁 (1989年) ; 250 mg,  $1.0 \times 10^{-3}$  mol) を 0℃ で加え、混合物を同温で5分間攪拌した。混合物を室温に昇温し30分間攪拌した後、アリルアルコール (0.1 ml) を加えた。さらに混合物を5分間攪拌した後、tert-ブチルヒドロペルオキシド (ca. 5 M ノナン溶液, 1.5 ml, ca. 7.5 mmol) を 0℃ で加え、混合物を室温で30分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及びチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、混合物を10分間攪拌した後、酢酸エチルと水に分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液および食塩水でそれぞれ洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して得られた油状の残留物を、シリカゲル15 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2 : 1 ~ 1 : 0) 混合溶媒で溶出し、さらにリサイクル分取HPLC [LC-908 ; 日本分析工業製 ; GPCカラムJAIGEL-1H (20 mm i.d. × 600 mm) とJAIGEL-2H (20 mm i.d. × 600 mm) を直列につないで使用 ; 溶媒, クロロホルム] で精製して、標記化合物363 mg (収率54%) を無色の非晶性の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.45 (3H, dd,  $J=7, 2$  Hz), 3.05 (1H, tt,  $J=11, 5$  Hz), 3.50 (1H, t,  $J=11$  Hz), 3.53 (1H, t,  $J=11$  Hz), 4.01 (1H, q,  $J=7$  Hz), 4.10-4.20 (2H, m), 4.50-4.60 (4H, m), 4.99 (1H, d,  $J=4$  Hz), 5.24 (2H, br d,  $J=10$  Hz), 5.34 (2H, br d,  $J=18$  Hz), 5.40-5.55 (4H, m), 5.71 (1H, dd,  $J=15, 4$  Hz), 5.85-6.00 (2H, m), 6.57 (1H, dd,  $J=15, 11$  Hz), 6.73 (1H, d,  $J=15$  Hz), 6.85-6.95 (3H, m), 7.34 (1H, dd,  $J=10, 1$  Hz), 7.35-7.45 (3H, m), 7.57 (1H, t,  $J=8$  Hz), 7.62 (1H, td,  $J=7, 1$  Hz), 7.72 (1H, d,  $J=8$  Hz), 7.76 (1H, d,  $J=9$  Hz), 7.90 (1H, s), 7.91 (1H, s)

IR スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  KBr  $\text{cm}^{-1}$ : 2231, 1724, 1615, 1504

マススペクトル  $m/z$  (FAB): 837 ( $M^+ + 1$ )。

(2) ジソジウム = 2 - [ [ (1R, 2R) - 2 - [ [トランス-2 - [ (1E, 3E) - 4 - (4-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサン-5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル)]

ル) - 1 - [(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロポキシ] カルボニル] ベンジル=ホスファート (標記目的化合物)

(1) で得た (1R, 2R) - 2 - [[トランス-2 - [(1E, 3E) - 4 - (4-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサン-5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル=2 - [[ビス(アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] ベンゾアート (1.55 g, 1.85 mmol) と、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (20 mg) を、ジクロロメタン (13 ml) に溶解させた。混合液に室温でピロリジン (2.63 g, 37.0 mmol) を加え0.5時間攪拌した。以下実施例 13 - (3) と同様に処理し、標記目的化合物 1.22 g (収率76%) を非晶質の無色固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  ppm: 1.27 (3H, d, J=7 Hz), 2.95 (1H, m), 3.40 (1H, t, J=11 Hz), 3.45 (1H, t, J=11 Hz), 3.79 (1H, q, J=7 Hz), 3.93 (1H, m), 4.05 (1H, m), 4.90 (1H, dd, J=16, 7 Hz), 4.95 (1H, d, J=5 Hz), 5.03 (1H, dd, J=16, 7 Hz), 5.35 (1H, d, J=15 Hz), 5.44 (1H, br d, J=15 Hz), 5.67 (1H, m), 6.34 (1H, m), 6.68 (1H, br d, J=15 Hz), 6.85-7.00 (3H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.30-7.45 (3H, m), 7.50-7.65 (3H, m), 7.76 (1H, d, J=8 Hz), 7.84 (1H, s), 8.23 (1H, s)

I R スペクトル  $\nu_{\max}$  KBr cm<sup>-1</sup>: 3414, 2231, 1722, 1615, 1503, 1418, 1387, 1275, 1257, 1205, 1139

マスマスペクトル m/z (FAB): 801 (M<sup>+</sup>+1)

元素分析: C<sub>35</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>PSNa<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>Oとして計算値: C, 48.17; H, 4.39; N, 6.42; Na, 5.27。分析値: C, 47.94; H, 4.31; N, 6.39; Na, 5.07。

【 0 4 5 0 】

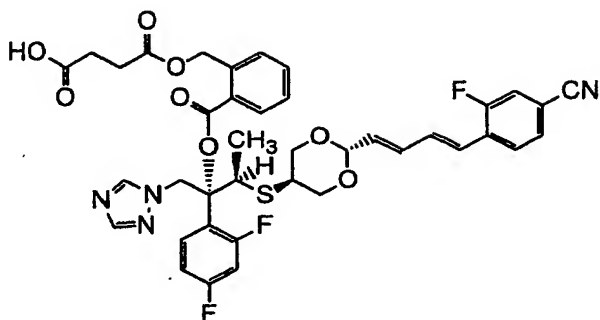
(実施例 19)

2 - [[ (1R, 2R) - 2 - [[トランス-2 - [(1E, 3E) - 4 - (4-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサン-5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロポキシ] カルボニル]

ベンジル＝ヒドロゲン＝スクシナート（例示番号5-5）

【 0 4 5 1 】

【化 8 9】

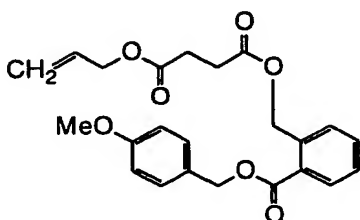


【 0 4 5 2 】

(1) アリル = [2 - (4 - メトキシベンジルオキシ) カルボニル] ベンジル = スクシナート

【 0 4 5 3 】

【化 9 0】



【 0 4 5 4 】

市販の 1 (3 H) -イソベンゾフラノン (805 mg, 6.00 mmol) と水酸化カリウム (0.34 g, 5.9 mmol) をメタノール-水 (2 : 1) 混合溶媒 (5 ml) にけん濁させ、70℃に加熱しながら3時間攪拌した。冷却後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物を40℃に加熱しながら真空ポンプで乾燥した。得られた固体をN , N -ジメチルホルムアミド (10 ml) にけん濁させ、4 -メトキシベンジル = クロリド (987 mg, 6.30 mmol) を加えた。混合物を1時間100℃で加熱した。得られた混合物を冷却後、酢酸エチルで希釈し、水と食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して無色油状の残留物を得た。こ

れをジクロロメタン(10 ml)に溶解し、トリエチルアミン (976  $\mu$ l, 7.00 mmol)、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン (10 mg)、及び実施例 14-(1) で得たアリル=4-クロロ-4-オキソブチレート (1.06 g, 6.00 mmol) を順に 0℃で加え、室温で1時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水と食塩水で順に洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して得られた油状の残留物を、シリカゲル60 gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (4 : 1 ~ 3 : 1) 混合溶媒で溶出し、標記化合物1.00 g (収率40%) を淡黄色油状物として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 2.68 (4H, m), 3.82 (3H, s), 4.59 (2H, br d,  $J=6$  Hz), 5.23 (1H, br d,  $J=10$  Hz), 5.28 (2H, s), 5.31 (1H, br d,  $J=18$  Hz), 5.54 (2H, s), 5.90 (1H, ddt,  $J=18, 10, 6$  Hz), 6.91 (2H, d,  $J=9$  Hz), 7.35-7.40 (1H, m), 7.39 (2H, d,  $J=9$  Hz), 7.45-7.55 (2H, m), 8.00 (1H, dd,  $J=8, 1$  Hz)

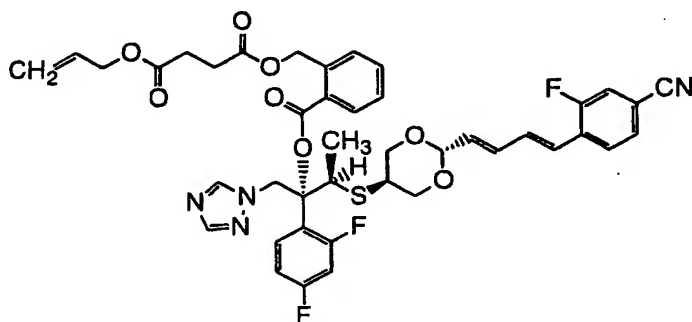
I R スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  neat  $\text{cm}^{-1}$  : 1737, 1614, 1516, 1249

マスマスペクトル  $m/z$  (FAB) : 413 ( $M^+ + 1$ )。

(2) アリル=2-[[ (1R, 2R) -2-[[トランス-2-[(1E, 3E) -4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1,3-ブタジエニル]-1,3-ジオキサン-5-イル]チオ]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロポキシ]カルボニル]ベンジル=スクシナート

【0455】

【化91】



【0456】

(1) で得たアリル = [2 - (4 - メトキシベンジルオキシ) カルボニル] ベンジル = スクシナート (620 mg, 1.50 mmol) とアニソール (600 mg) をトリフルオロ酢酸に溶解し、室温で 30 分間攪拌した。混合物をトルエンで希釈し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をジクロロメタン (3 ml) に溶解し、N, N - ジメチルホルムアミド (0.02 ml) と塩化オキサリル (300 mg) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した後、トルエンを加え減圧下溶媒を留去し、粗製のアリル = 2 - (クロロカルボニル) ベンジル = スクシナートを得た。

## 【 0 4 5 7 】

参考例 1 で述べる 4 - [ (1 E, 3 E) - 4 - [トランス - 5 - [ [ (1 R, 2 R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル] チオ] - 1, 3 - ジオキサソ - 2 - イル] - 1, 3 - ブタジエニル] - 3 - フルオロベンゾニトリル (814 mg, 1.50 mmol) と水素化ナトリウム (55% 鉱油ディスパーション; 74 mg, 1.7 mmol) および上で得た粗製のアリル = 2 - (クロロカルボニル) ベンジル = スクシナートを用いて実施例 13 - (2) と以下同様に行なった。得られた粗生成物を、シリカゲル 35 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1 ~ 4 : 1) 混合溶媒で溶出し、標記化合物 368 mg (収率 30%) を淡黄色で非晶質の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.46 (3H, dd,  $J=7, 2$  Hz), 2.60-2.80 (4H, m), 3.05 (1H, tt,  $J=11, 5$  Hz), 3.51 (1H, t,  $J=11$  Hz), 3.53 (1H, t,  $J=11$  Hz), 4.02 (1H, q,  $J=7$  Hz), 4.10-4.20 (2H, m), 4.59 (2H, d,  $J=6$  Hz), 4.99 (1H, d,  $J=4$  Hz), 5.23 (1H, dd,  $J=10, 1$  Hz), 5.31 (1H, dd,  $J=18, 1$  Hz), 5.45-5.55 (4H, m), 5.85 (1H, dd,  $J=15, 4$  Hz), 5.90 (1H, ddt,  $J=18, 10, 6$  Hz), 6.57 (1H, dd,  $J=15, 10$  Hz), 6.74 (1H, d,  $J=15$  Hz), 6.85-6.95 (3H, m), 7.34 (1H, d,  $J=9$  Hz), 7.35-7.45 (3H, m), 7.55-7.65 (3H, m), 7.79 (1H, t,  $J=7$  Hz), 7.90 (1H, s), 7.95 (1H, s)

I R スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  KBr  $\text{cm}^{-1}$ : 2231, 1734, 1615, 1504

マスマスペクトル  $m/z$  (FAB): 817 ( $M^+ + 1$ )。

(3) 2 - [ [ (1 R, 2 R) - 2 - [ [トランス - 2 - [ (1 E, 3 E) - 4



— (4-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサン-5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロポキシ] カルボニル] ベンジル=ヒドロゲン=スクシナート (標記目的化合物)

(2) で得たアシル=2-[[ (1R, 2R) - 2-[[トランス-2-[(1E, 3E) - 4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサン-5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロポキシ] カルボニル] ベンジル=スクシナート (150 mg,  $1.84 \times 10^{-4}$  mol) とビス(トリフェニルホスフィン) ジクロロパラジウム (2 mg) をジクロロメタン (1.5 ml) に溶解した。混合物に水 (0.1 ml) を加えた後、水素化トリブチルスズ (80 mg,  $2.7 \times 10^{-4}$  mol) を5分かけてゆっくり室温で加えた。混合物をさらに室温で15分攪拌した後、ヘキサンを加えた。析出した油状不溶物を、上澄液をゆっくり取除くことにより分離した。さらにヘキサンで不溶物を2度洗浄した。得られた油状物を、シリカゲル8gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶出し、さらにリサイクル分取HPLC [LC-908; 日本分析工業製; GPCカラムJAIGEL-1H (20 mm i.d. × 600 mm) とJAIGEL-2H (20 mm i.d. × 600 mm) を直列につないで使用; 溶媒, クロロホルム] で精製して、標記化合物123.9 mg (収率87%) を無色の非晶性の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.47 (3H, dd,  $J=7, 2$  Hz), 2.65-2.75 (4H, m), 3.06 (1H, tt,  $J=11, 5$  Hz), 3.52 (1H, t,  $J=11$  Hz), 3.54 (1H, t,  $J=11$  Hz), 4.05 (1H, q,  $J=7$  Hz), 4.10-4.20 (2H, m), 4.99 (1H, d,  $J=4$  Hz), 5.43 (1H, d,  $J=13$  Hz), 5.49 (1H, br dd,  $J=15, 3$  Hz), 5.56 (1H, d,  $J=15$  Hz), 5.59 (1H, d,  $J=13$  Hz), 5.84 (1H, dd,  $J=15, 4$  Hz), 6.57 (1H, dd,  $J=15, 10$  Hz), 6.73 (1H, d,  $J=15$  Hz), 6.85-7.00 (3H, m), 7.33 (1H, d,  $J=10, 1$  Hz), 7.35-7.45 (3H, m), 7.55-7.60 (3H, m), 7.89 (1H, t,  $J=7$  Hz), 7.90 (1H, s), 8.09 (1H, s)

IR スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  KBr  $\text{cm}^{-1}$ : 2232, 1729, 1616, 1504

マスペクトル  $m/z$  (FAB): 777 ( $M^+ + 1$ )。

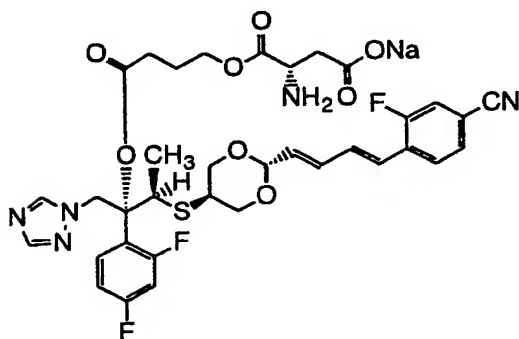
【0458】

(実施例20)

ソジウム = (S) - 3 - アミノ - 4 - [4 - [(1R, 2R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1E, 3E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサソ - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロポキシ] - 4 - オキソブトキシ] - 4 - オキソブチラート (例示番号4-12のナトリウム塩)

【0459】

【化92】

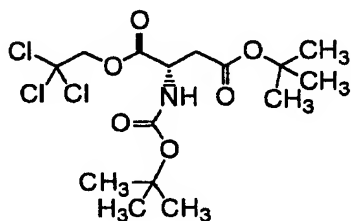


【0460】

(1) tert - ブチル = (S) - 3 - [(tert - ブチル) オキシカルボニルアミノ] - 4 - オキソ - 4 - (2, 2, 2 - トリクロロエトキシ) ブチラート

【0461】

【化93】



【0462】

市販のN - (t - ブトキシカルボニル) - L - アスパラギン酸 = β - t - ブチ

ルエステル＝ジシクロヘキシルアンモニウム塩 (1.00 g, 2.12 mmol) を、イオン交換樹脂 (Dowex 50W-8X, 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を用いて Na 型にしたもの; 5 ml) に付し、メタノールで溶出した。集めたフラクションを減圧下濃縮し、得られた残留物を水 (50 ml) に溶解した。水溶液に 1 N 塩酸水 (22 ml) を加え、pH を 4 付近に調整し、遊離した酸を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた無色油状物を、ジクロロメタン (10 ml) に溶解し、トリエチルアミン (420  $\mu$ l, 3.0 mmol) とクロロギ酸 2, 2, 2-トリクロロエチル (466 mg, 2.20 mmol) を室温で加え 1 時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解し、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、塩化アンモニウム水溶液および食塩水でそれぞれ洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して得られた残留物を、シリカゲル 15 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (2 : 1) 混合溶媒で溶出し、標記化合物 627 mg (収率 73%) を無色油状物として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.44 (9H, s), 1.46 (9H, s), 2.79 (1H, dd,  $J=17, 4$  Hz), 3.01 (1H, dd,  $J=17, 5$  Hz), 4.68 (1H, m), 4.86 (2H, s), 5.54 (1H, br d,  $J=9$  Hz)

I R スペクトル  $\nu_{\text{max}}$   $\text{CH}_3\text{Cl}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3439, 2982, 2934, 1769, 1717, 1498

マススペクトル  $m/z$  (FAB): 420 ( $\text{M}^+ + 1$ )。

(2) アリル = (S) - 3 - (アリルオキシカルボニルアミノ) - 4 - オキソ - 4 - (2, 2, 2-トリクロロエトキシ) ブチラート

(1) で得た tert-ブチル = (S) - 3 - [(tert-ブチル) オキシカルボニルアミノ] - 4 - オキソ - 4 - (2, 2, 2-トリクロロエトキシ) ブチラート (605 mg, 1.48 mmol) をトリフルオロ酢酸 (2.5 ml) に溶解し、1 時間攪拌した。混合物をトルエンで希釈し、減圧下溶媒を留去した。得られた白色粉末をジクロロメタン (5 ml) にけん濁させ、ジイソプロピルエチルアミン (1.8 ml, 10 mmol) とクロロギ酸アリル (624 mg, 5.18 mmol) を室温で加えた。混合物を 1 時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水と食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥

後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物を、シリカゲル25 gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(4:1)混合溶媒で溶出し、標記化合物384 mg(収率67%)を無色油状物として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.95 (1H, dd,  $J=18, 4$  Hz), 3.16 (1H, dd,  $J=18, 4$  Hz), 4.55-4.65 (4H, m), 4.73 (1H, d,  $J=12$  Hz), 4.79 (1H, m), 4.82 (1H, d,  $J=12$  Hz), 5.23 (1H, br d,  $J=10$  Hz), 5.26 (1H, br d,  $J=10$  Hz), 5.32 (2H, br d,  $J=18$  Hz), 5.77 (1H, br d,  $J=9$  Hz), 5.85-6.00 (2H, m)

I R スペクトル  $\nu_{\text{max}}$   $\text{CH}_3\text{Cl}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3356, 1767, 1732, 1512

マススペクトル  $m/z$  (FAB): 388 ( $M^+ + 1$ )。

(3) (S) - 4 - アリルオキシ - 2 - (アリルオキシカルボニルアミノ) - 4 - オキソ酪酸

(2) で得たアリル = (S) - 3 - (アリルオキシカルボニルアミノ) - 4 - オキソ - 4 - (2, 2, 2 - トリクロロエトキシ) ブチラート (350 mg,  $9.02 \times 10^{-4}$  mol) を酢酸 (1.8 ml) に溶解し、亜鉛粉末 (350 mg) を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。不溶物を濾過して除き、酢酸エチルで洗浄した。濾液を合わせ、減圧下溶媒を留去した。残留物を酢酸エチルに溶解し、0.2N塩酸水と飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物の粗製品180 mg(収率78%)を淡黄色油状物として得た。

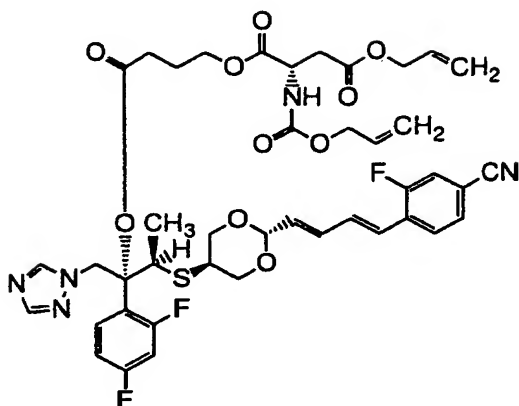
NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.91 (1H, dd,  $J=17, 5$  Hz), 3.10 (1H, dd,  $J=17, 4$  Hz), 4.55-4.65 (4H, m), 4.68 (1H, m), 5.23 (1H, dd,  $J=11, 1$  Hz), 5.27 (1H, d,  $J=10$  Hz), 5.32 (2H, br d,  $J=17$  Hz), 5.79 (1H, br d,  $J=9$  Hz), 5.85-6.00 (2H, m)。

(4) アリル = (S) - 3 - (アリルオキシカルボニルアミノ) - 4 - [4 - [(1R, 2R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1E, 3E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエンル] - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロポキシ] - 4 - オキソブトキシ]

## -4-オキシブチラート

【0463】

【化94】



【0464】

(3) で得た (S) - 4 - アリルオキシ - 2 - (アリルオキシカルボニルアミノ) - 4 - オキシ酪酸の粗製品 (180 mg,  $7.0 \times 10^{-4}$  mol)、実施例 11 で得た (1R, 2R) - 2 - [ [トランス - 2 - [ (1E, 3E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサソ - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [ (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロピル = 4 - ヒドロキシブチラート (364 mg,  $5.79 \times 10^{-4}$  mol)、及び、4 - (N,N - ジメチルアミノ) ピリジン (183 mg,  $1.50 \times 10^{-3}$  mol) をジクロロメタン (2 ml) に溶かし、室温で 2 - クロロ - 1, 3 - ジメチルイミダゾリウム = クロリド (118 mg,  $6.98 \times 10^{-4}$  mol) を加え、混合物を 30 分間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液と食塩水で順に洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物を、シリカゲル 10 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (2 : 1 ~ 1 : 0) 混合溶媒で溶出し、標記化合物 386 mg (収率 77%) を淡黄色の非晶性の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.35 (3H, dd,  $J=7, 2$  Hz), 1.90-2.00 (2H, m), 2.35-2.55 (2H, m), 2.90 (1H, dd,  $J=17, 5$  Hz), 3.00-3.10 (2H, m), 3.52 (2H, t,  $J=11$  Hz), 3.92 (1H, q,  $J=7$  Hz), 4.10-4.25 (4H, m), 4

.55-4.65 (4H, m), 4.65 (1H, m), 5.00 (1H, d, J=4 Hz), 5.20-5.35 (6H, m),  
5.80-5.95 (4H, m), 6.58 (1H, dd, J=15, 10 Hz), 6.74 (1H, d, J=15 Hz), 6.  
.85-7.00 (3H, m), 7.30-7.35 (2H, m), 7.40 (1H, dd, J=8, 1 Hz), 7.57 (1H,  
t, J=8 Hz), 7.90 (1H, s), 7.92 (1H, s)

I R スペクトル  $\nu_{\max}$  KBr  $\text{cm}^{-1}$ : 3359, 2231, 1737, 1615, 1503

マススペクトル  $m/z$  (FAB): 868 ( $M^+ + 1$ ).

(5) ソジウム = (S) - 3 - アミノ - 4 - [ 4 - [ (1 R, 2 R) - 2 - [ [  
トランス - 2 - [ (1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル)  
- 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサソ - 5 - イル] チオ] - 1 - (2  
, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [ (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 -  
イル) メチル] プロポキシ] - 4 - オキソブトキシ] - 4 - オキソブチラート (   
標記目的化合物)

(4) で得たアリル = (S) - 3 - (アリルオキシカルボニルアミノ) - 4 -  
[ 4 - [ (1 R, 2 R) - 2 - [ [トランス - 2 - [ (1 E, 3 E) - 4 - (4  
- シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキ  
サソ - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [ (1 H  
- 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロポキシ] - 4 - オキソブ  
トキシ] - 4 - オキソブチラート (200 mg,  $2.30 \times 10^{-4}$  mol) と、ビス (トリ  
フェニルホスフィン) ジクロロパラジウム (5 mg) を、ジクロロメタン (1 ml)  
に溶解させた。混合液に室温でピロリジン (65 mg,  $9.4 \times 10^{-4}$  mol) と水素化  
トリブチルスズ (67 mg,  $2.3 \times 10^{-4}$  mol) を加え室温で10分間攪拌した。混合  
液をトルエンで希釈し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をメタノール-  
水3:1の混合溶媒にけん濁させ、陽イオン交換樹脂 (Dowex 50W-8X, ナトリウム  
型, 1 N水酸化ナトリウム水溶液を用いて調製; 10 ml) に付し、水で溶出した。  
集めたフラクションを濃縮し、得られた残留物をCosmosil 75 C<sub>18</sub>-PREP (ナカラ  
イテスク製; 10 g) を用いた逆相カラムクロマトグラフィーに付し、水-メタノ  
ール (1:1 ~ 3:7) 混合溶媒で溶出した。集めたフラクションを減圧下濃縮  
し、凍結乾燥することにより、標記目的化合物96.3 mg (収率55%) を非晶質の  
無色固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.24 (3H, d,  $J=7$  Hz), 1.82 (2H, quint,  $J=7$  Hz), 2.12 (1H, dd,  $J=15, 8$  Hz), 2.22 (1H, dd,  $J=15, 4$  Hz), 2.30-2.50 (2H, m), 2.98 (1H, tt,  $J=11, 5$  Hz), 3.40-3.50 (3H, m), 3.59 (1H, q,  $J=7$  Hz), 4.00-4.10 (4H, m), 5.06 (1H, d,  $J=5$  Hz), 5.24 (1H, d,  $J=15$  Hz), 5.40 (1H, br d,  $J=15$  Hz), 5.90 (1H, dd,  $J=15, 4$  Hz), 6.59 (1H, d,  $J=15, 10$  Hz), 6.83 (1H, d,  $J=15$  Hz), 7.10-7.20 (1H, m), 7.20 (1H, dd,  $J=15, 11$  Hz), 7.25-7.35 (1H, m), 7.45-7.55 (1H, m), 7.67 (1H, dd,  $J=10, 1$  Hz), 7.84 (1H, dd,  $J=11, 1$  Hz), 7.89 (1H, t,  $J=7$  Hz), 8.05 (1H, s), 8.42 (1H, s)

マスペクトル  $m/z$  (FAB): 766 ( $M^+ + 1$ ).

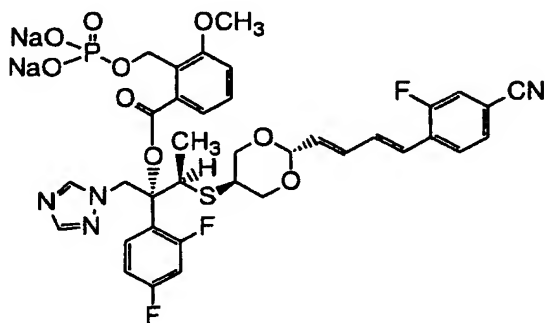
【 0 4 6 5 】

(実施例 2 1)

ジソジウム = 2 - [ [ (1 R, 2 R) - 2 - [ [トランス - 2 - [ (1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサソ - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [ (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロポキシ] カルボニル] - 6 - メトキシベンジル = ホスファート (例示番号 5-24 の二ナトリウム塩)

【 0 4 6 6 】

【 化 9 5 】



【 0 4 6 7 】

(1) 3 - メトキシ - 1, 2 - ベンゼンジメタノール

4-メトキシ-1 (3 H) -イソベンゾフラン (J. Org. Chem., 52巻, 129 頁 (1987年) に記載; 1.64 g, 10.0 mmol) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液を 0℃ にて攪拌している中へ、水素化ホウ素リチウム (652.2 mg, 30 mmol) を加え、混合物を加熱還流下、2 時間半攪拌した。室温に冷却した後、2 N 塩酸水溶液 (20 ml) を加えた。生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。抽出液を減圧下濃縮し固体の残留物を得た。シリカゲル 30g を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2 : 1 ~ 4 : 1) 混合溶媒で溶出し、標記化合物 1.31 g (収率 78%) を、融点 95℃ を有する無色固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 2.6 (2H, br), 3.87 (3H, s), 4.75 (2H, s), 4.86 (2H, s), 6.91 (1H, d,  $J=8$  Hz), 6.98 (1H, d,  $J=8$  Hz), 7.28 (1H, t,  $J=8$  Hz)

I R スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  KBr  $\text{cm}^{-1}$  : 3275, 1588, 1262, 1043, 1010, 787

マスペクトル  $m/z$  (EI) : 168 ( $M^+$ )。

(2) 2 - [ (tert-ブチルジメチルシリル) オキシメチル] - 6 - メトキシベンジルアルコール

(1) で得た 3 - メトキシ-1, 2 - ベンゼンジメタノール (1.30 g, 7.73 mmol) をテトラヒドロフラン (15 ml) に溶かし、0℃ に冷却し攪拌している中へ、イミダゾール (526.2 mg, 7.73 mmol)、及び tert-ブチルクロロジメチルシリラン (1.165 g, 7.73 mmol) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌後、水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。溶媒を減圧下で留去し、得られた残留物を、シリカゲル 60 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 4) 混合溶媒で溶出し、標記化合物 1.156 g (収率 53%) を油状物質として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.11 (6H, s), 0.91 (9H, s), 3.03 (1H, br), 3.86 (3H, s), 4.77 (2H, s), 4.79 (2H, s), 6.88 (1H, d,  $J=8$  Hz), 6.94 (1H, d,  $J=8$  Hz), 7.24 (1H, t,  $J=8$  Hz)

I R スペクトル  $\nu_{\text{max}}$   $\text{CHCl}_3$   $\text{cm}^{-1}$  : 2957, 2931, 1588, 1472, 1463, 1264

(3) ジアリル = 2 - [ (tert-ブチルジメチルシリル) オキシメチル] - 6 - メ



トキシベンジル=ホスファート

(2) で得た 2 - [ (tert-ブチルジメチルシリル) オキシメチル] - 6 - メトキシベンジルアルコール (1.13 g, 4.00 mmol)、テトラゾール (672.3 mg, 9.6 mmol)、ビス (アリルオキシ) (ジイソプロピルアミノ) ホスフィン (Tetrahedron Lett., 30巻, 4219頁 (1989年) に記載; 1.37 g, 5.6 mmol)、及びtert-ブチルヒドロペルオキシド (1 ml) を実施例 1 - (10) と同様な方法で反応させ処理することにより、抽出して油状の残留物を得た。これをシリカゲル 60 g を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒 (1 : 6 ~ 1 : 2) で溶出し、標記化合物 1.07 g (収率 60%) を、無色油状物質として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.10 (6H, s), 0.93 (9H, s), 3.84 (3H, s), 4.49-4.52 (4H, m), 4.86 (2H, s), 5.22 (2H, dd,  $J=10$ , 1 Hz), 5.25 (2H, d,  $J=6$  Hz), 5.33 (2H, dd,  $J=17$ , 1 Hz), 5.91 (2H, ddt,  $J=17$ , 10, 5 Hz), 6.83 (1H, d,  $J=8$  Hz), 7.12 (1H, d,  $J=8$  Hz), 7.33 (1H, t,  $J=8$  Hz)

I R スペクトル  $\nu_{\text{max}}$   $\text{CHCl}_3$   $\text{cm}^{-1}$  : 2956, 2931, 1591, 1472, 1270, 1015

(4) ジアリル = 2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メトキシベンジル = ホスファート

(3) で得た ジアリル = 2 - [ (tert-ブチルジメチルシリル) オキシメチル] 6 - メトキシベンジル = ホスファート (1.03 g, 2.33 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、テトラブチルアンモニウム = フルオリド (1 N テトラヒドロフラン溶液; 2.5 ml, 2.5 mmol) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した後、溶媒を減圧下留去して油状の残留物を得た。これを、シリカゲル 50 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (3 : 1 ~ 1 : 0) 混合溶媒で溶出して、標記化合物 715.0 mg (収率 93%) を、無色の油状物質として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 3.3 (1H, br), 3.86 (3H, s), 4.42-4.50 (4H, m), 4.75 (2H, s), 5.22 (2H, d-like,  $J=10$  Hz), 5.32 (2H, d-like,  $J=17$  Hz), 5.34 (2H, d,  $J=10$  Hz), 5.89 (2H, ddt,  $J=17$ , 10, 6 Hz), 6.88 (1H, d,  $J=8$  Hz), 7.06 (1H, d,  $J=8$  Hz), 7.35 (1H, t,  $J=8$  Hz)

I R スペクトル  $\nu_{\max}$   $\text{CHCl}_3$   $\text{cm}^{-1}$ : 3385, 1473, 1463, 1271, 1021, 989

(5) 2-[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシメチル]-3-メトキシ安息香酸

(4) で得たジアリル=2-(ヒドロキシメチル)-6-メトキシベンジル=ホスファート (715.0 mg, 2.18 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (8 ml) に溶かし、ニクロム酸ピリジニウム (2.87 g, 7.63 mmol) を加えた。混合物を室温で12時間攪拌後、水 (60 ml) を加え、生成物をジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、2 N塩酸水溶液、及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、溶媒を減圧下留去して油状の残留物を得た。これを、アセトン (5 ml) に溶解し、Jones試薬(無水クロム酸 (5.34 g; 4 mmol) と濃硫酸 (4.6 ml) の混合物を水で全量が20 mlになるように希釈したもの; 1.5 ml) を加えた。室温で1.5時間攪拌した後、2-プロパノール (1 ml) を加え、反応を停止した。固体の不溶物をろ過して除去した後、溶媒を減圧下濃縮し、油状の残留物を得た。これを真空ポンプでよく乾燥した後、シリカゲル25 gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ジクロロメタン (1:1) 混合溶媒で溶出して、標記化合物447.0 mg (収率60%) を無色の油状物質として得た。

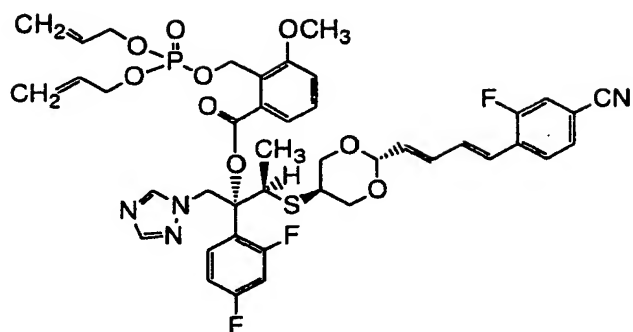
NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 3.89 (3H, s), 4.47-4.57 (4H, m), 5.21 (2H, d-like,  $J=10$  Hz), 5.32 (2H, d-like,  $J=17$  Hz), 5.53 (2H, d,  $J=8$  Hz), 5.90 (2H, ddt,  $J=17, 10, 6$  Hz), 7.07 (1H, dd,  $J=8, 1$  Hz), 7.41 (1H, t,  $J=8$  Hz), 7.48 (1H, d,  $J=8$  Hz)

I R スペクトル  $\nu_{\max}$   $\text{CHCl}_3$   $\text{cm}^{-1}$ : 1725, 1587, 1461, 1272, 1021, 989

(6) (1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエニル]-1, 3-ジオキサソ-5-イル]チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロピル=2-[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシメチル]-3-メトキシベンゾアート

【0468】

## 【化 9 6】



## 【0 4 6 9】

(5) で得た 2- [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 3-メトキシ安息香酸 (440 mg, 1.29 mmol) 及び塩化オキサリル (815.8 mg, 6.4 mmol) を、実施例 1 - (1 2) と同様な方法で反応させ処理することにより、粗製の 2- [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 3-メトキシベンゾイル=クロリドを得た。

## 【0 4 7 0】

参考例 1 で述べる 4- [(1 E, 3 E) - 4- [トランス-5- [[ (1 R, 2 R) - 2- (2, 4-ジフルオロフェニル) - 2-ヒドロキシ-1-メチル-3- (1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] チオ] - 1, 3-ジオキサン-2-イル] - 1, 3-ブタジエニル] - 3-フルオロベンゾニトリル (542.6 mg, 1.00 mmol)、水素化ナトリウム (55% 鉱油ディスパーション; 52.4 mg, 1.20 mmol)、及び、上で得た粗製の 2- [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 3-メトキシベンゾイル=クロリドを、テトラヒドロフラン (7 ml) 中、実施例 1 - (1 2) と同様な方法で反応させ処理することにより、抽出後、標記化合物の粗製品を油状物として得た。それを、シリカゲル 30 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2 : 1 ~ 4 : 1) 混合溶媒で溶出して、標記化合物 425.5 mg (収率 49%) を得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.44 (3H, dd,  $J=7, 2$  Hz), 3.04 (1H, tt,  $J=12, 5$  Hz), 3.45 (1H, t,  $J=12$  Hz), 3.51 (1H, t,  $J=12$  Hz), 3.89 (3H, s), 3.98 (1H, q,  $J=7$  Hz), 4.09 (1H, ddd,  $J=12, 5, 2$  Hz), 4.18 (1H,

ddd, J=12, 5, 2 Hz), 4.43-4.55 (4H, m), 4.96 (1H, d, J=4 Hz), 5.19 (2H, dd, J=10, 1 Hz), 5.31 (2H, dq, J=17, 1 Hz), 5.43-5.55 (4H, m), 5.83 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 5.84-5.94 (2H, m), 6.56 (1H, dd, J=15, 10 Hz), 6.73 (1H, d, J=16 Hz), 6.93 (1H, dd, J=16, 10 Hz), 6.86-7.00 (2H, m), 7.12 (1H, d, J=8 Hz), 7.16 (1H, d, J=8 Hz), 7.34 (1H, dd, J=9, 1 Hz), 7.39 (2H, t, J=8 Hz), 7.48 (1H, td, J=9, 6 Hz), 7.57 (1H, t, J=8 Hz), 7.93 (1H, s), 8.00 (1H, s)

I R スペクトル  $\nu_{\max}$   $\text{CHCl}_3$   $\text{cm}^{-1}$ : 2233, 1731, 1504, 1462, 1277, 1141, 1059, 1018, 991

(7) ジソジウム = 2 - [ [ (1 R, 2 R) - 2 - [ [トランス - 2 - [ (1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサソ - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [ (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロポキシ] カルボニル] - 6 - メトキシベンジル = ホスファート (標記目的化合物)

(6) で得た (1 R, 2 R) - 2 - [ [トランス - 2 - [ (1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサソ - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [ (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロピル = 2 - [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 3 - メトキシベンゾアート (400 mg, 0.46 mmol) を、実施例 1 - (13) と同様な方法で、ビス (トリフェニルホスフィン) ジクロロパラジウム (16.2 mg, 0.023 mmol) 及び水素化トリブチルスズ (308.9 mg, 1.06 mmol) と反応させ処理することにより、標記目的化合物の粗製品を油状物として得た。これを Cosmosil 75  $\text{C}_{18}$ -PREP (ナカライテスク製; 30 g) を用いた逆相カラムクロマトグラフィーに付し、水 - メタノール (4 : 6 ~ 3 : 7) 混合溶媒で溶出した。得られたフラクションを濃縮し、凍結乾燥して、標記目的化合物 93.5 mg (収率 24%) を無色の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm : 1.42 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 3.00 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.46 (1H, t, J=11 Hz), 3.52 (1H, t, J=11 Hz), 3.88 (3H, s), 4.01-4.77 (2H, m), 4.15 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 5.00 (1H, d,

$J=4$  Hz), 5.28 (1H, dd,  $J=10, 4$  Hz), 5.32 (1H, dd,  $J=10, 4$  Hz), 5.58 (1H, dd,  $J=15, 3$  Hz), 5.68 (1H, d,  $J=15$  Hz), 5.84 (1H, dd,  $J=15, 4$  Hz), 6.56 (1H, dd,  $J=11, 15$  Hz), 6.78 (1H, d,  $J=15$  Hz), 6.99-7.13 (2H, m), 7.08 (1H, dd,  $J=15, 11$  Hz), 7.21 (1H, d,  $J=7$  Hz), 7.30 (1H, d,  $J=7$  Hz), 7.36 (1H, t,  $J=8$  Hz), 7.51 (1H, t,  $J=8$  Hz), 7.52 (1H, t,  $J=8$  Hz), 7.62-7.70 (1H, m), 7.78 (1H, t,  $J=8$  Hz), 7.97 (1H, s), 8.62 (1H, s)

I R スペクトル  $\nu_{\max}$  KBr  $\text{cm}^{-1}$ : 2231, 1730, 1615, 1503, 1278, 1142, 1054  
比旋光度  $[\alpha]_D^{25} +15.4^\circ$  ( $c=0.84$ , MeOH)。

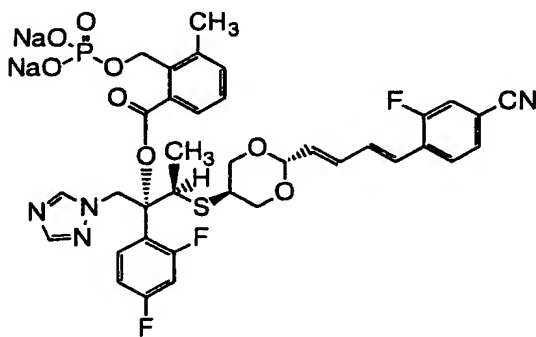
【 0 4 7 1 】

(実施例 2 2)

ジソジウム = 2 - [ [ (1 R, 2 R) - 2 - [ [トランス - 2 - [ (1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサソ - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [ (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロポキシ] カルボニル] - 6 - メチルベンジル = ホスファート (例示番号 5-23 の二ナトリウム塩)

【 0 4 7 2 】

【 化 9 7 】



【 0 4 7 3 】

(1) 3 - メチル - 1, 2 - ベンゼンジメタノール

2,6-ジメチル安息香酸メチル (J. Am. Chem. Soc., 99巻, 6405頁 (1977年) に記載; 23.4 g, 143 mmol) のジクロロエタン (200 ml) 溶液に N-ブロモスクシンイミド (25.46 g, 143 mmol) 及び  $\alpha, \alpha'$ -アゾビスイソブチロニトリル (

234.8 mg, 1.43 mmol) を加え、混合物に可視光 (タングステンランプ, 375 W) を1時間照射した。混合物を冷却後、析出物を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた油状の残留物を、シリカゲル200 gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 10) 混合溶媒で溶出し、2-(ブロモメチル)-6-メチル安息香酸メチルを約50%含む油状混合物を得た。これをジメチルスルホキシド (150 ml) に溶解し、酢酸ナトリウム (16.4 g, 0.2 mol) を加えた。混合物を室温で2時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、抽出液を減圧下濃縮し油状の残留物を得た。これをシリカゲル200gを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 10 ~ 1 : 3) 混合溶媒で溶出し、2-(アセトキシメチル)-6-メチル安息香酸メチル 8.09 g (含量 > 80%) を、無色油状物質として得た。得られた2-(アセトキシメチル)-6-メチル安息香酸メチルはそれ以上精製することなく次の反応に用いた。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 2.07 (3H, s), 2.38 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.15 (2H, s), 6.99-7.12 (3H, m)。

#### 【 0 4 7 4 】

上で得た2-(アセトキシメチル)-6-メチル安息香酸メチルをメタノール (80 ml) に溶解し、炭酸カリウム (251.5 mg, 1.8 mmol) を加えた。混合物を室温で2時間攪拌後、2N塩酸水溶液 (3 ml) を加え、減圧下溶媒を留去した。得られた固体の残留物を酢酸エチルに溶解し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。溶媒を減圧下留去し、得られた固体の残留物を、シリカゲル100 gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 2) 混合溶媒で溶出し、7-メチル-1 (3 H) -イソベンゾフラノン 5.18 g (含量 > 80%) を得た。得られた7-メチル-1 (3 H) -イソベンゾフラノンはそれ以上精製することなく次反応に用いた。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 2.71 (3H, s), 5.23 (2H, s), 7.25-7.30 (2H, m), 7.56 (1H, t,  $J=8$  Hz)。

#### 【 0 4 7 5 】

上で得た 7-メチル-1-(3H)-イソベンゾフランのテトラヒドロフラン (80 ml) 溶液を 0℃ に冷却し、水素化ホウ素リチウム (1.90 g, 87.2 mmol) を加えた。混合物を 60℃ で 2 時間半攪拌後、0℃ に冷却し、2N 塩酸水溶液 (50 ml) を少しずつ加えた。生成物を酢酸エチルで抽出した後、溶媒を減圧下留去し油状の残留物を得た。これを、シリカゲル 75g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2 : 1 ~ 1 : 0) 混合溶媒で溶出し、標記化合物 4.17 g (2,6-ジメチル安息香酸メチルからの通算収率 19%) を、無色の油状物質として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 2.45 (3H, s), 4.76 (2H, s), 4.79 (2H, s), 7.17-7.22 (3H, m)

I R スペクトル  $\nu_{\text{max}}$   $\text{CHCl}_3$   $\text{cm}^{-1}$  : 3605, 1469, 1380, 1002

(2) 2-[ (tert-ブチルジメチルシリル) オキシメチル ] - 6-メチルベンジルアルコール

(1) で得た 3-メチル-1, 2-ベンゼンジメタノール (4.16 g, 27.3 mmol) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液を 0℃ に冷却し、イミダゾール (1.86 g, 27.3 mmol) と tert-ブチルクロロジメチルシラン (4.12 g, 27.3 mmol) を加えた。混合物を室温で 3 時間攪拌後、水を加え生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、溶媒を減圧下で留去し、得られた残留物を、シリカゲル 120 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 4) 混合溶媒で溶出し、標記化合物 4.93 g (収率 68%) を無色油状物質として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.13 (6H, s), 0.92 (9H, s), 2.46 (3H, s), 3.04 (1H, t,  $J=6$  Hz), 4.72 (2H, d,  $J=6$  Hz), 4.80 (2H, s), 7.11 (1H, dd,  $J=6, 2$  Hz), 7.15-7.19 (2H, m)

I R スペクトル  $\nu_{\text{max}}$   $\text{CHCl}_3$   $\text{cm}^{-1}$  : 3459, 1732, 1599, 1471, 1257, 1061, 1038, 1005, 840

(3) ジアリル = 2-[ (tert-ブチルジメチルシリル) オキシメチル ] - 6-メチルベンジル = ホスファート

(2) で得た 2-[ (tert-ブチルジメチルシリル) オキシメチル ] - 6-メチ

ルベンジルアルコール (4.92 g, 18.5 mmol)、テトラゾール (3.23 g, 46.2 mmol)、ビス(アリルオキシ)(ジイソプロピルアミノ)ホスフィン(Tetrahedron Lett., 30巻, 4219頁(1989年)に記載; 5.43 g, 22.2 mmol)、及びtert-ブチルヒドロペルオキシド(2 ml)を、実施例1-(10)と同様な方法で反応させ処理することにより、抽出して油状の残留物を得た。これを、シリカゲル200 gを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒(1:4~2:3)で溶出し、標記化合物6.03 g(収率74%)を、無色の油状物質として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.09 (6H, s), 0.93 (9H, s), 2.44 (3H, s), 4.45-4.51 (4H, m), 4.86 (2H, s), 5.20-5.25 (4H, m), 5.32 (2H, dq,  $J=17$ , 1 Hz), 5.89 (2H, ddt,  $J=17$ , 10, 6 Hz), 7.13 (1H, d,  $J=7$  Hz), 7.25 (1H, t,  $J=7$  Hz), 7.32 (1H, d,  $J=7$  Hz)

I R スペクトル  $\nu_{\text{max}}$   $\text{CHCl}_3$   $\text{cm}^{-1}$ : 1598, 1732, 1471, 1464, 1258, 1005

(4) ジアリル=2-(ヒドロキシメチル)-6-メチルベンジル=ホスファート

(3) で得たジアリル=2-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシメチル]-6-メチルベンジル=ホスファート (6.02 g, 14.1 mmol) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に、テトラブチルアンモニウム=フルオリド (1 mol/l テトラヒドロフラン溶液; 17.6 ml, 17.6 mmol) を加え、混合物を室温で3時間攪拌した。水を加え生成物を酢酸エチルで抽出した後、溶媒を減圧下留去して油状の残留物を得た。これを、シリカゲル75 gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (3:1) 混合溶媒で溶出して、標記化合物3.84 g(収率87%)を、無色の油状物質として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 2.46 (3H, s), 3.33 (1H, t,  $J=6$  Hz), 4.36-4.49 (4H, m), 4.75 (2H, d,  $J=6$  Hz), 5.22 (2H, br d,  $J=11$  Hz), 5.30 (2H, dq,  $J=17$ , 1 Hz), 5.32 (2H, d,  $J=10$  Hz), 5.86 (2H, ddt,  $J=17$ , 11, 5 Hz), 7.18 (1H, t,  $J=4$  Hz), 7.26-7.28 (2H, m)

I R スペクトル  $\nu_{\text{max}}$   $\text{CHCl}_3$   $\text{cm}^{-1}$ : 3607, 1732, 1598, 1466, 1266, 1006

(5) 2-[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシメチル]-3-メチル



## 安息香酸

(4) で得たジアリル = 2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチルベンジル = ホスファート (1.22 g, 4.02 mmol) のアセトン (25 ml) 溶液を 0℃ に冷却し、Jones 試薬 (無水クロム酸 (5.34 g) と濃硫酸 (4.6 ml) の混合物を水で全量が 20 ml になるように希釈したもの ; 6 ml, 約 16 mmol) を加えた。混合物を室温で 2 時間半攪拌後、2 - プロパノール (1 ml) を加え反応を停止した。不溶物を濾別した後、溶媒を減圧下濃縮し油状の残留物を得た。これを真空ポンプでよく乾燥した後、シリカゲル 50 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ジクロロメタン (1 : 1) 混合溶媒で溶出して、標記化合物 905.3 mg (収率 71%) を無色の油状物質として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 2.49 (3H, s), 4.43-4.55 (4H, m), 5.22 (2H, dd,  $J=10$ , 1 Hz), 5.32 (2H, dq,  $J=17$ , 1 Hz), 5.53 (2H, d,  $J=8$  Hz), 5.88 (2H, ddt,  $J=17$ , 10, 6 Hz), 7.34 (1H, t,  $J=7$  Hz), 7.38 (1H, dd,  $J=8$ , 1 Hz), 7.72 (1H, d,  $J=8$  Hz)

I R スペクトル  $\nu_{\text{max}}$   $\text{CHCl}_3$   $\text{cm}^{-1}$  : 2960, 1725, 1271, 1012

(6) (1 R, 2 R) - 2 - [ [トランス - 2 - [ (1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサ - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [ (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロピル = 2 - [[ビス (アリル オキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 3 - メチルベンゾアート

(5) で得た 2 - [[ビス (アリル オキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 3 - メチル安息香酸 (880 mg, 2.70 mmol) のジクロロメタン (15 ml) 溶液を 0℃ に冷却し、N, N - ジメチルホルムアミド (15  $\mu$ l) 及び塩化オキサリル (1.71 g, 13.5 mmol) を加えた。混合物を室温で 30 分間攪拌後、実施例 1 - (1 2) と同様な方法で処理することにより、粗製の 2 - [[ビス (アリル オキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 3 - メチルベンゾイル = クロリドを得た。

【 0 4 7 6 】

参考例 1 で述べる 4 - [ (1 E, 3 E) - 4 - [トランス - 5 - [ (1 R, 2 R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル -

3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキサン-2-イル]-1, 3-ブタジエニル]-3-フルオロベンゾニトリル (976.6 mg, 1.80 mmol)、水素化ナトリウム (55%鉱油ディスパーション; 94.2 mg, 1.96 mmol)、及び、上で得た粗製の2-[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシメチル]-3-メチルベンゾイル=クロリドを、テトラヒドロフラン (10 ml) 中、実施例1-(12)と同様な方法で反応させ処理することにより、抽出後、標記化合物の粗製品を油状物として得た。これを、シリカゲル100 gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (3:2~4:1) 混合溶媒で溶出して、標記化合物1.0641 g (収率69%) を薄黄色のアモルファス状固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.44 (3H, dd,  $J=7, 2$  Hz), 2.51 (3H, s), 3.04 (1H, tt,  $J=11, 5$  Hz), 3.45 (1H, t,  $J=11$  Hz), 3.51 (1H, t,  $J=11$  Hz), 4.00 (1H, q,  $J=7$  Hz), 4.09 (1H, ddd,  $J=11, 5, 2$  Hz), 4.19 (1H, ddd,  $J=11, 5, 2$  Hz), 4.42-4.55 (4H, m), 4.96 (1H, d,  $J=5$  Hz), 5.19 (2H, br d,  $J=10$  Hz), 5.30 (2H, br d,  $J=18$  Hz), 5.43-5.56 (4H, m), 5.83 (1H, d,  $J=16, 5$  Hz), 5.82-5.92 (2H, m), 6.55 (1H, dd,  $J=16, 11$  Hz), 6.73 (1H, d,  $J=16$  Hz), 6.86-6.99 (3H, m), 7.30-7.35 (2H, m), 7.39-7.43 (3H, m), 7.48 (1H, td,  $J=9, 6$  Hz), 7.57 (1H, t,  $J=8$  Hz), 7.94 (1H, s), 8.00 (1H, s)

IR スペクトル  $\nu_{\text{max}}$   $\text{CHCl}_3$   $\text{cm}^{-1}$  : 2233, 1727, 1616, 1504, 1419, 1387, 1276, 1141, 1211

(7) ジソジウム=2-[[ (1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエニル]-1, 3-ジオキサン-5-イル]チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロポキシ]カルボニル]-6-メチルベンジル=ホスファート (標記目的化合物)

(6) で得た (1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエニル]-1, 3-ジオキサン-5-イル]チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[[

(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロピル=2-[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシメチル]-3-メチルベンゾアート(592.2 mg, 0.70 mmol)を、実施例1-(13)と同様な方法で、ビス(トリフェニルホスフィン)ジクロロパラジウム(24.4 mg, 0.035 mmol)及び水素化トリブチルスズ(706 mg, 2.43 mmol)と反応させ処理することにより、標記目的化合物の粗製品を油状物として得た。これをCosmosil 75 C<sub>18</sub>-PREP(ナカライテスク製; 30 g)を用いた逆相カラムクロマトグラフィーに付し、水-メタノール(4:6~3:7)混合溶媒で溶出した。得られたフラクションを濃縮し、凍結乾燥して、標記目的化合物323.2 mg(収率57%)を無色の固体として得た。

NMR スペクトル(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm : 1.41 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 2.58 (3H, s), 2.99 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.45 (1H, t, J=11 Hz), 3.52 (1H, t, J=11 Hz), 4.03 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.08 (1H, q, J=7 Hz), 4.14 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.99 (1H, d, J=5 Hz), 5.15 (1H, dd, J=11, 4 Hz), 5.30 (1H, dd, J=11, 4 Hz), 5.51 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 5.69 (1H, d, J=15 Hz), 5.83 (1H, dd, J=16, 5 Hz), 6.55 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.77 (1H, d, J=15 Hz), 7.01-7.11 (3H, m), 7.27 (1H, t, J=8 Hz), 7.41 (1H, d, J=7 Hz), 7.49-7.54 (3H, m), 7.64 (1H, td, J=9, 6 Hz), 7.77 (1H, t, J=8 Hz), 7.98 (1H, s), 8.60 (1H, s)

I R スペクトル  $\nu_{\max}$  KBr cm<sup>-1</sup>: 2231, 1725, 1615, 1503, 1276, 1141, 1048, 974

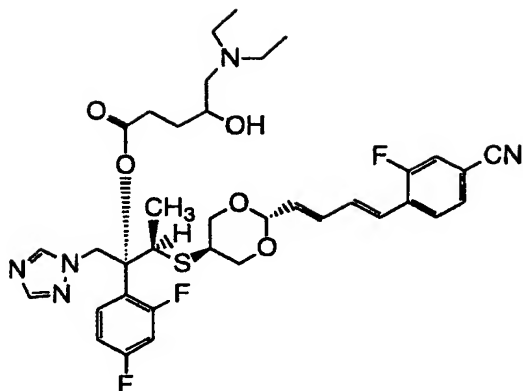
比旋光度  $[\alpha]_D^{25}$  +16.3° (c=1.01, MeOH)

(実施例23)

(1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエニル]-1, 3-ジオキサネ-5-イル]チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロピル=5-(N, N-ジエチルアミノ)-4-ヒドロキシバレラート(例示番号4-48)

【0477】

【化98】



【0478】

(1) 4-メトキシベンジル=4-(アリルオキシカルボニルオキシ)-5-(N,N-ジエチルアミノ)バレラート

5-(N,N-ジメチルアミノメチル)-テトラヒドロフラン-2-オン (Bu 11. Soc. Chim. Fr., 401頁 (1953年) に記載; 500 mg, 2.94 mmol) を 1 N 水酸化カリウム水溶液 (3 ml) に溶解し、30 分間室温で攪拌した。混合物を減圧乾燥し、残留物 (670 mg) を無色油状物として得た。得られた油状物の一部 (139 mg,  $6.11 \times 10^{-4}$  mol) をジメチルホルムアミド (0.8 ml) に溶解し、4-メトキシベンジルクロリド (100 mg,  $6.49 \times 10^{-4}$  mol) を加え、100°C で 30 分間攪拌した。混合液を 0°C に冷却し、クロロギ酸アリル (80 mg,  $6.6 \times 10^{-4}$  mol) と 4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン (5 mg) を加えた。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物を、シリカゲル 5 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (3:2) 混合溶媒で溶出し、標記化合物 125 mg (収率 52%) を無色油状物として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.98 (6H, t,  $J=7$  Hz), 1.80-1.90 (1H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 2.40-2.60 (8H, m), 3.81 (3H, s), 4.55-4.65 (2H, m), 4.75-4.85 (1H, m), 5.05 (2H, s), 5.25 (1H, d-like,  $J=10$  Hz), 5.34 (1H, d-like,  $J=18$  Hz), 5.92 (1H, ddt,  $J=18, 10, 6$  Hz), 6.88 (2H, d,  $J=9$

Hz), 7.29 (2H, d, J=9 Hz)

I R スペクトル  $\nu_{\max}$  neat  $\text{cm}^{-1}$ : 1743, 1614, 1516, 1257

マススペクトル  $m/z$  (FAB): 394 ( $M^+ + 1$ ).

【 0 4 7 9 】

(2) (1 R, 2 R) - 2 - [ [トランス - 2 - [ (1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [ (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロピル = 4 - (アリルオキシカルボニルオキシ) - 5 - (N, N - ジエチルアミノ) バレラート

(1) で得た 4 - メトキシベンジル = 4 - (アリルオキシカルボニルオキシ) - 5 - (N, N - ジエチルアミノ) バレラート (120 mg,  $3.05 \times 10^{-4}$  mol) とアニソール (0.1 ml) の混合物にトリフルオロ酢酸 (1.2 ml) を室温で加えた。混合物を室温で1時間攪拌した後、トルエンで希釈し、減圧下溶媒を留去した。残留物をジクロロメタン (0.6 ml) に溶解し、N, N - ジメチルホルムアミド (0.02 ml) と塩化オキサリル (100 mg) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した後、トルエンを加え減圧下溶媒を留去し、粗製の 4 - (アリルオキシカルボニルオキシ) - 5 - (N, N - ジエチルアミノ) バレリル = クロリドを得た。

【 0 4 8 0 】

参考例 1 で述べる 4 - [ (1 E, 3 E) - 4 - [トランス - 5 - [ [ (1 R, 2 R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル] チオ] - 1, 3 - ジオキサン - 2 - イル] - 1, 3 - ブタジエニル] - 3 - フルオロベンゾニトリル (346 mg,  $6.38 \times 10^{-4}$  mol) を N, N - ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (55% 鉱油ディスパーション; 30 mg,  $6.9 \times 10^{-4}$  mol) を室温で加え、混合物を 1 時間攪拌した。得られたけん濁混合物を 0℃ に冷却し、攪拌している中へ、上で得た粗製の 4 - (アリルオキシカルボニルオキシ) - 5 - (N, N - ジエチルアミノ) バレリル = クロリドを全量加えた。混合物を室温で30分間攪拌した。冷却後、混合物を酢酸エチルと塩化アンモニウム水溶液に分配し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシ

ウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して得られた油状の残留物を、シリカゲル6 gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール（1 : 0 ~ 9 : 1）混合溶媒で溶出し、標記化合物101 mg（収率20%）を淡黄色で非晶質の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.98 (3H, t,  $J=7$  Hz), 0.99 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1.35 (3H, br d,  $J=7$  Hz), 1.75-1.90 (1H, m), 2.00-2.20 (1H, m), 2.40-2.65 (8H, m), 3.03 (1H, tt,  $J=11, 5$  Hz), 3.45-3.55 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.15-4.25 (2H, m), 4.60-4.70 (2H, m), 4.70-4.85 (1H, m), 4.99 (1H, d,  $J=4$  Hz), 5.26 (1H, d-like,  $J=10$  Hz), 5.35 (2H, s), 5.37 (1H, d-like,  $J=18$  Hz), 5.85 (1H, dd,  $J=15, 4$  Hz), 5.94 (1H, ddt,  $J=18, 10, 6$  Hz), 6.58 (1H, dd,  $J=16, 11$  Hz), 6.74 (1H, d,  $J=16$  Hz), 6.80-6.95 (3H, m), 7.30-7.45 (3H, m), 7.57 (1H, t,  $J=7$  Hz), 7.90 (1/2H, s), 7.906 (1/2H, s), 7.91 (1/2H, s), 7.92 (1/2H, s)

I R スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  KBr  $\text{cm}^{-1}$ : 2232, 1744, 1616, 1504

マスペクトル  $m/z$  (FAB): 798 ( $M^+ + 1$ )。

#### 【 0 4 8 1 】

(3) (1 R, 2 R) - 2 - [ [トランス-2 - [ (1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ-2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン-5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [ (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール-1 - イル) メチル] プロピル = 5 - (N, N - ジエチルアミノ) - 4 - ヒドロキシバレラート (標記目的化合物)

(2) で得た (1 R, 2 R) - 2 - [ [トランス-2 - [ (1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ-2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン-5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [ (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール-1 - イル) メチル] プロピル = 4 - (アリルオキシカルボニルオキシ) - 5 - (N, N - ジエチルアミノメチル) バレラート (95 mg,  $1.2 \times 10^{-4}$  mol) とビス (トリフェニルホスフィン) ジクロロパラジウム (1 mg) をジクロロメタン (1.5 ml) に溶解した。混合物に水素化トリブチルスズ (52 mg,  $1.8 \times 10^{-4}$  mol) を5分かけてゆっくり室温で加えた。さらに

室温で10分攪拌した後、混合液にヘキサンを加えた。析出した油状の不溶物を、上澄液をゆっくり取除くことにより分離した。さらにヘキサンで不溶物を2度洗浄した。得られた油状物を、シリカゲル3gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール(1:0~7:3)混合溶媒で溶出し、さらにリサイクル分取HPLC [LC-908; 日本分析工業製; GPCカラムJAIGEL-1H (20 mm i.d.×600 mm) とJAIGEL-2H (20 mm i.d.×600 mm) を直列につないで使用; 溶媒, クロロホルム] で精製して、標記化合物78 mg (収率92%) を無色の非晶性の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.03 (6H, t,  $J=7$  Hz), 1.35 (3H, broad,  $J=7$  Hz), 1.50-1.80 (2H, m), 2.25-2.70 (8H, m), 3.06 (1H, tt,  $J=12$ , 4 Hz), 3.35-3.50 (1H, m), 3.52 (2H, t,  $J=12$  Hz), 3.55-3.65 (1H, m), 3.80-3.95 (1H, m), 4.10-4.30 (2H, m), 4.99 (1H, d,  $J=4$  Hz), 5.30-5.40 (2H, m), 5.85 (1H, dd,  $J=16$ , 4 Hz), 6.58 (1H, dd,  $J=16$ , 10 Hz), 6.74 (1H, d,  $J=16$  Hz), 6.80-7.00 (3H, m), 7.30-7.45 (3H, m), 7.57 (1H, t,  $J=8$  Hz), 7.91-7.96 (2H, m)

I R スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  KBr  $\text{cm}^{-1}$  : 3430, 2232, 1742, 1616, 1504

マスマスペクトル  $m/z$  (FAB) : 714 ( $M^++1$ )。

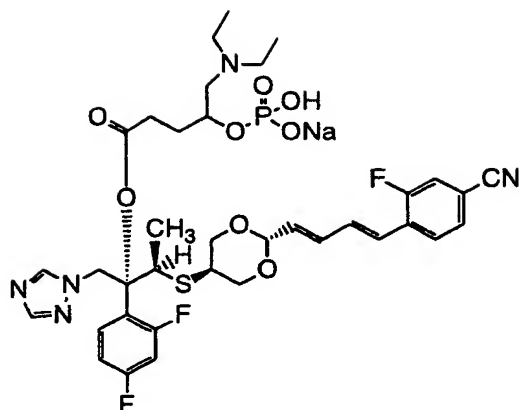
【0482】

(実施例24)

ソジウム=ヒドロゲン=4-[ (1R, 2R) -2-[ [トランス-2-[ (1E, 3E) -4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル) -1, 3-ブタジエン] -1, 3-ジオキサン-5-イル] チオ] -1-(2, 4-ジフルオロフェニル) -1-[ (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロポキシ] -1-(N, N-ジエチルアミノメチル) -4-オキソブチル=ホスファート (例示番号4-50)

【0483】

【化 99】



【0484】

(1) 4-メトキシベンジル=4-[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシ]-5-(N,N-ジエチルアミノ)バレラート

実施例23-(1)と同様に、5-(N,N-ジメチルアミノメチル)-テトラヒドロフラン-2-オン(Bull. Soc. Chim. Fr., 401頁(1953年)に記載; 200 mg, 1.17 mmol)を1N水酸化カリウム水溶液(1.17 ml)に溶解し、30分間室温で攪拌した。混合物を減圧乾燥した。得られた油状物をジメチルホルムアミド(1 ml)に溶解し、4-メトキシベンジルクロリド(200 mg, 1.28 mmol)を加え、90℃で30分間攪拌した。混合液を0℃に冷却し、テトラゾール(420 mg, 6.0 mmol)とビス(アリルオキシ)(ジイソプロピルアミノ)ホスフィン(Tetrahedron Lett., 30巻, 4219頁(1989年); 368 mg, 1.5 mmol)を室温で加え、30分間攪拌した。得られた混合液にアリルアルコール(0.1 ml)を加えた。さらに混合物を1時間攪拌した後、tert-ブチルヒドロペルオキシド(ca. 5 M ノナン溶液, 0.4 ml, ca. 2 mmol)を0℃で加え、混合物を室温で30分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及びチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、混合物を10分間攪拌した後、酢酸エチルを加え有機層と水層に分配した。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物を、シリカゲル6 gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール(1:0~9:1)混合溶媒で溶出し、さらにリサイクル分取HPLC[LC-908



; 日本分析工業製; GPCカラムJAIGEL-1H (20 mm i.d. × 600 mm) とJAIGEL-2H (20 mm i.d. × 600 mm) を直列につないで使用; 溶媒, クロロホルム] で精製して、標記化合物286 mg (収率61%) を無色油状物として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.98 (6H, t,  $J=7$  Hz), 1.80-1.95 (1H, m), 2.10-2.25 (1H, m), 2.40-2.55 (7H, m), 2.67 (1H, dd,  $J=13, 6$  Hz), 3.81 (3H, s), 4.40-4.60 (5H, m), 5.00-5.10 (2H, m), 5.22 (2H, d-like,  $J=10$  Hz), 5.34 (2H, d-like,  $J=18$  Hz), 5.92 (2H, ddt,  $J=18, 10, 6$  Hz), 6.88 (2H, d,  $J=9$  Hz), 7.29 (2H, d,  $J=9$  Hz)

I R スペクトル  $\nu_{\text{max}}$   $\text{CH}_2\text{Cl}$   $\text{cm}^{-1}$  : 1730, 1613, 1516, 1254

マスペクトル  $m/z$  (FAB) : 470 ( $M^+ + 1$ )。

#### 【 0 4 8 5 】

(2) ジアリル = 4 - [ (1 R, 2 R) - 2 - [ [トランス - 2 - [ (1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサソ - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [ (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロポキシ] - 1 - (N, N - ジエチルアミノメチル) - 4 - オキソブチル = ホスファート

(1) で得た 4 - メトキシベンジル = 4 - [ [ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシ] - 5 - (N, N - ジエチルアミノ) バレラート (275 mg,  $5.75 \times 10^{-4}$  mol) とアニソール (0.2 ml) の混合物にトリフルオロ酢酸 (2.7 ml) を室温で加えた。混合物を室温で30分間攪拌した後、トルエンで希釈し、減圧下溶媒を留去した。残留物をジクロロメタン (2 ml) に溶解し、N, N - ジメチルホルムアミド (0.02 ml) と塩化オキサリル (200 mg) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した後、トルエンを加え減圧下溶媒を留去し、粗製の 4 - [ [ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシ] - 5 - (N, N - ジエチルアミノ) バレリル = クロリドを得た。

#### 【 0 4 8 6 】

参考例 1 で述べる 4 - [ (1 E, 3 E) - 4 - [トランス - 5 - [ [ (1 R, 2 R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシー - 1 - メチル - 3 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル] チオ] - 1, 3

ージオキサンー2-イル]ー1, 3-ブタジエニル]ー3-フルオロベンゾニトリル (624 mg, 1.15 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (4 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (55% 鉱油ディスパーション; 52 mg, 1.2 mmol) を室温で加え、混合物を1時間攪拌した。得られたけん濁混合物を0℃に冷却し、攪拌している中へ、上で得た粗製の4-[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシ]ー5-(N, N-ジエチルアミノ)バレリル=クロリドを全量加えた。混合物を室温で30分間攪拌した。冷却後、混合物を酢酸エチルと塩化アンモニウム水溶液に分配し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して得られた油状の残留物を、シリカゲル12 gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール (1:0~9:1) 混合溶媒で溶出し、さらにリサイクル分取HPLC [LC-908; 日本分析工業製; GPCカラムJAIGEL-1H (20 mm i.d.×600 mm) とJAIGEL-2H (20 mm i.d.×600 mm) を直列につないで使用; 溶媒, クロロホルム] で精製して、標記化合物210 mg (収率21%) を無色で非晶質の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.99 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1.00 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1.35 (3H, dd,  $J=7, 2$  Hz), 1.75-1.95 (1H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 2.40-2.75 (8H, m), 2.95-3.10 (1H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.10-4.30 (2H, m), 4.35-4.50 (1H, m), 4.50-4.65 (4H, m), 4.99 (1H, d,  $J=4$  Hz), 5.26 (2H, d-like,  $J=10$  Hz), 5.25-5.45 (4H, m), 5.85 (1H, dd,  $J=15, 4$  Hz), 5.95 (2H, ddt,  $J=18, 10, 6$  Hz), 6.58 (1H, dd,  $J=15, 11$  Hz), 6.74 (1H, d,  $J=16$  Hz), 6.80-6.95 (3H, m), 7.30-7.50 (3H, m), 7.57 (1H, t,  $J=7$  Hz), 7.90-7.92 (2H, m)

IR スペクトル  $\nu_{\text{max}}$   $\text{CH}_2\text{Cl}$   $\text{cm}^{-1}$ : 2233, 1742, 1616, 1504

マスマスペクトル  $m/z$  (FAB): 874 ( $M^++1$ )。

【0487】

(3) ソジウム=ヒドロゲン=4-[(1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノー-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエニル]ー1, 3-ジオキサンー5-イル]チオ]ー1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル

] プロポキシ] - 1 - (N, N-ジエチルアミノメチル) - 4 - オキソブチル = ホスファート (標記目的化合物)

(2) で得たジアリル = 4 - [ (1 R, 2 R) - 2 - [ [トランス-2 - [ (1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエン] - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [ (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロポキシ] - 1 - (N, N-ジエチルアミノメチル) - 4 - オキソブチル = ホスファート (175 mg,  $2.00 \times 10^{-4}$  mol) とビス (トリフェニルホスフィン) ジクロロパラジウム (2 mg) をジクロロメタン (2 ml) に溶解した。混合物に水素化トリブチルスズ (145 mg,  $5.0 \times 10^{-4}$  mol) を15分かけてゆっくり室温で加えた。さらに室温で10分攪拌した後、混合液にヘキサンを加えた。析出した油状の不溶物を、上澄液をゆっくり取除くことにより分離した。さらにヘキサンで不溶物を2度洗浄した。得られた油状物をメタノール (2 ml) に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (0.5 ml) を加え、けん濁液を15時間室温で攪拌した。均一になった混合溶液を減圧下濃縮した。残留物をメタノールに溶解し、不溶物を除去した。減圧下溶媒を留去し、得られた残留物をCosmosil 75 C<sub>18</sub>-PREP (ナカライテスク製; 10 g) を用いた逆相カラムクロマトグラフィーに付し、水-メタノール (1 : 1 ~ 3 : 7) 混合溶媒で溶出した。得られたフラクションを濃縮し、凍結乾燥して、標記目的化合物80.2 mg (収率46%) を無色の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 0.95-1.20 (9H, m), 1.50-1.70 (2H, m), 2.05-2.30 (1H, m), 2.35-2.50 (1H, m), 2.50-3.45 (9H, m), 3.45-3.60 (1H, m), 3.80-4.05 (2H, m), 4.15-4.40 (1H, m), 4.95-5.50 (4H, m), 6.05-6.20 (1H, m), 6.20-6.35 (1H, m), 6.50-6.90 (3H, m), 7.05-7.50 (4H, m), 7.85-7.95 (1H, m), 8.00-8.15 (1, m)

I R スペクトル  $\nu_{\max}$  KBr cm<sup>-1</sup> : 3411, 2232, 1741, 1616, 1504

マスペクトル m/z (FAB) : 816 (M<sup>+</sup>+1)。

【 0 4 8 8 】

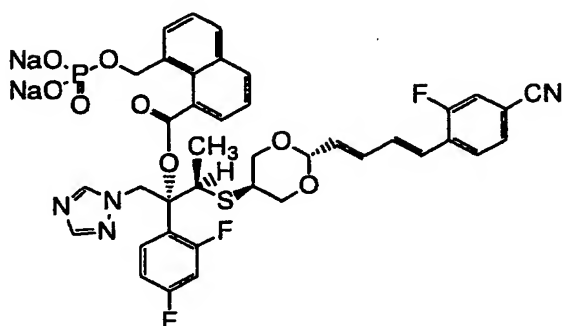
(実施例 25)

ジソジウム = [ 8 - [ [ (1 R, 2 R) - 2 - [ [トランス-2 - [ (1 E,

3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロポキシ] カルボニル] - 1 - ナフチル] メチル = ホスファート (例示番号 5-41 の二ナトリウム塩)

【0489】

【化100】

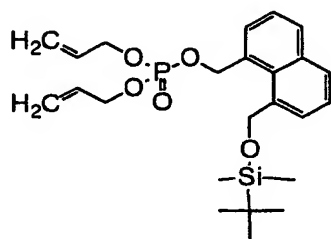


【0490】

(1) ジアリル = [8 - [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシメチル] - 1 - ナフチル] メチル = ホスファート

【0491】

【化101】



【0492】

[8 - [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシメチル] - 1 - ナフチル] メタノール (Aust. J. Chem., 49巻, 793頁 (1996年) に記載; 4.04 g, 13.4 mmol)、テトラゾール (2.34 g, 33.4 mmol)、ビス (アリルオキシ) (ジイソプロピルアミノ) ホスフィン (Tetrahedron Lett., 30巻, 4219頁 (1989年) に記載; 3.93 g, 16.0 mmol)、及び tert-ブチルヒドロペルオキシド (2 ml) を実施例 1 -

(10)と同様な方法で反応させ処理することにより、抽出して油状の残留物を得た。これを、シリカゲル120 gを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒(1:5~1:2)で溶出し、標記化合物5.02 g(収率81%)を、無色油状物質として得た。

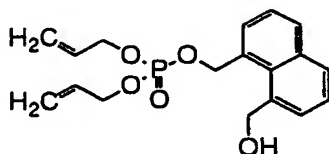
NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.03 (6H, s), 0.87 (9H, s), 4.37-4.45 (4H, m), 5.16 (2H, br d,  $J=10$  Hz), 5.24 (2H, dq,  $J=18, 1$  Hz), 5.25 (2H, s), 5.80 (2H, d,  $J=10$  Hz), 5.77-5.86 (2H, m), 7.44-7.48 (2H, m), 7.61 (1H, dd,  $J=7, 1$  Hz), 7.69 (1H, dd,  $J=7, 1$  Hz), 7.84 (1H, dd,  $J=8, 1$  Hz), 7.89 (1H, dd,  $J=7, 1$  Hz)

I R スペクトル  $\nu_{\text{max}}$   $\text{CHCl}_3$   $\text{cm}^{-1}$  : 1732, 1471, 1464, 1259, 1027, 999

(2) ジアリル = [8-(ヒドロキシメチル)-1-ナフチル] メチル = ホスファート

【0493】

【化102】



【0494】

(1) で得たジアリル = [8-[(tert-ブチルジメチルシリル) オキシメチル]-1-ナフタレン-1-イル] メチル = ホスファート (5.01 g, 10.8 mmol) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に、テトラブチルアンモニウム = フルオリド (1 mol/l テトラヒドロフラン溶液; 13.5 ml, 13.5 mmol) を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。水を加え生成物を酢酸エチルで抽出した後、溶媒を減圧下留去して油状の残留物を得た。これを、シリカゲル75 gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (3:1~4:1) 混合溶媒で溶出して、標記化合物2.22 g(収率59%)を、無色の油状物質として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 4.41-4.46 (4H, m), 5.18 (2H, br d,  $J=10$  Hz), 5.19 (2H, s), 5.26 (2H, br d,  $J=17$  Hz), 5.82 (2H, d,  $J=9$  Hz)

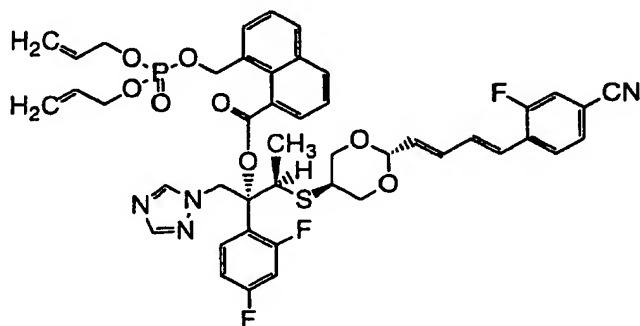
), 5.84 (2H, ddt, J=17, 10, 6 Hz), 7.47 (1H, t, J=7 Hz), 7.49 (1H, t, J=7 Hz), 7.61 (1H, dd, J=7, 1 Hz), 7.71 (1H, dd, J=7, 1 Hz), 7.88 (1H, d, J=7 Hz), 7.92 (1H, d, J=7 Hz)

I R スペクトル  $\nu_{\max}$   $\text{CHCl}_3$   $\text{cm}^{-1}$ : 3603, 1732, 1270, 1028, 990

(3) (1R, 2R) - 2 - [ [トランス - 2 - [ (1E, 3E) - 4 - (4-シアノ - 2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサ - 5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [ (1H-1, 2, 4-トリアゾール - 1-イル) メチル] プロピル = 8 - [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 1-ナフトアート

【0495】

【化103】



【0496】

(2) で得たジアリル = (8-ヒドロキシメチル - 1-ナフトール) メチル = ホスファート (1.1491 g, 3.30 mmol) のアセトン (20 ml) 溶液に Jones 試薬 (無水クロム酸 (5.34 g) と濃硫酸 (4.6 ml) の混合物を水で全量が 20 ml になるように希釈したもの; 5 ml, c.a. 13.2 mmol) を加えた。混合物を室温で 90 分間攪拌後、0°C に冷却し 2-プロパノール (0.5 ml) を加え反応を停止した。不溶物を濾別した後、溶媒を減圧下濃縮し油状の残留物を得た。これを真空ポンプでよく乾燥した後、シリカゲル 30 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ジクロロメタン (1 : 10 ~ 3 : 10) 混合溶媒で溶出して、粗製の 8 - [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 1-ナフトエ酸を油状物として得た。これをジクロロメタン (10 ml) に溶解し、塩化オキサリル (1 g, 7.88 mmol) 及び N,N-ジメチルホルムアミド (15  $\mu$ l) を加えた。混合物を室

温で30分間攪拌後、実施例1-(12)と同様な方法で処理することにより、粗製の8-[ [ビス(アリルオキシ)ホスホリル] オキシメチル] -1-ナフトイル=クロリドを得た。参考例1で述べる4-[(1E, 3E)-4-[トランス-5-[[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキササン-2-イル]-1, 3-ブタジエニル]-3-フルオロベンゾニトリル(542.7 mg, 1.0 mmol)、水素化ナトリウム(55%鉱油ディスパーション; 43 mg, 1.0 mmol)、及び、上で得た粗製の8-[ [ビス(アリルオキシ)ホスホリル] オキシメチル] -1-ナフトイル=クロリドを、テトラヒドロフラン(5 ml)中、実施例1-(12)と同様な方法で反応させ処理することにより、抽出後、標記化合物の粗製品を油状物として得た。これを、シリカゲル50 gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1~5:1)混合溶媒で溶出して、標記化合物459.2 mg(収率52%)を薄黄色アモルファス状固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.47 (3H, dd,  $J=7, 2$  Hz), 3.18 (1H, tt,  $J=11, 5$  Hz), 3.46 (1H, t,  $J=11$  Hz), 3.55 (1H, t,  $J=11$  Hz), 4.20 (1H, ddd,  $J=11, 5, 2$  Hz), 4.22-4.42 (6H, m), 4.94 (1H, d,  $J=4$  Hz), 5.13 (2H, br d,  $J=11$  Hz), 5.20 (2H, br d,  $J=18$  Hz), 5.34 (1H, dd,  $J=14, 10$  Hz), 5.43-5.56 (3H, m), 5.70-5.82 (3H, m), 6.50 (1H, dd,  $J=15, 11$  Hz), 6.70 (1H, d,  $J=15$  Hz), 6.90 (1H, dd,  $J=15, 11$  Hz), 6.90-6.95 (1H, m), 7.14 (1H, td,  $J=8, 3$  Hz), 7.33 (1H, dd,  $J=10, 1$  Hz), 7.38-7.44 (3H, m), 7.56 (1H, t,  $J=8$  Hz), 7.58 (1H, t,  $J=8$  Hz), 7.79 (1H, s), 7.83-7.89 (3H, m), 8.01 (1H, s), 8.05 (1H, dd,  $J=6, 3$  Hz)

I R スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  KBr  $\text{cm}^{-1}$  : 3431, 2230, 1718, 1615, 1503, 1274, 1143, 1039, 1011

(4) ジソジウム=[8-[[(1R, 2R)-2-[ [トランス-2-[ (1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエニル]-1, 3-ジオキササン-5-イル]チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[ (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロポ

キシ] カルボニル] - 1 - ナフチル] メチル = ホスファート (標記目的化合物)

(3) で得た (1 R, 2 R) - 2 - [ [トランス - 2 - [ (1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [ (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロピル = 8 - [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 1 - ナフトアート (450.3 mg, 0.51 mmol) を、実施例 1 - (1 3) と同様な方法で、ビス (トリフェニルホスフィン) ジクロロパラジウム (17.9 mg, 0.026 mmol) 及び水素化トリブチルスズ (443 mg, 1.52 mmol) と反応させ処理することにより、標記目的化合物の粗製品を油状物として得た。これを Cosmosil 75 C<sub>18</sub>-PREP (ナカライテスク製; 30 g) を用いた逆相カラムクロマトグラフィーに付し、水 - メタノール (4 : 6 ~ 3 : 7) 混合溶媒で溶出した。得られたフラクションを濃縮し、凍結乾燥して、標記目的化合物 117.7 mg (収率 27%) を無色の固体として得た。

#### 【 0 4 9 7 】

NMR スペクトル (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm : 1.48 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 3.15 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.49 (1H, t, J=11 Hz), 3.58 (1H, t, J=11 Hz), 4.17 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.24 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.34 (1H, q, J=7 Hz), 5.00 (1H, d, J=4 Hz), 5.21 (1H, dd, J=15, 8 Hz), 5.26 (1H, dd, J=15, 8 Hz), 5.59 (1H, dd, J=15, 3 Hz), 5.69 (1H, d, J=15 Hz), 5.82 (1H, dd, J=16, 4 Hz), 6.54 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 6.77 (1H, d, J=16 Hz), 7.02 (1H, ddd, J=13, 9, 3 Hz), 7.07 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 7.30 (1H, td, J=8, 3 Hz), 7.42 (1H, t, J=8 Hz), 7.49-7.54 (2H, m), 7.58 (1H, t, J=8 Hz), 7.70 (1H, d, J=7 Hz), 7.77 (1H, t, J=7 Hz), 7.84 (1H, d, J=8 Hz), 7.96 (1H, td, J=9, 6 Hz), 8.05 (1H, s), 8.09 (1H, dd, J=8, 1 Hz), 8.19 (1H, d, J=7 Hz), 8.39 (1H, s)

比旋光度  $[\alpha]_D^{25} +63.0^\circ$  (c=0.61, MeOH)。

#### 【 0 4 9 8 】

(参考例 1)

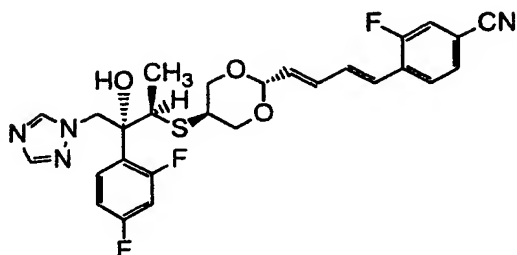
4 - [ (1 E, 3 E) - 4 - [トランス - 5 - [ [ (1 R, 2 R) - 2 - (2



， 4-ジフルオロフェニル) - 2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] チオ] - 1, 3-ジオキサン-2-イル] - 1, 3-ブタジエニル] - 3-フルオロベンゾニトリル

【0499】

【化104】



【0500】

(1) ジエチル=4-シアノ-2-フルオロベンジルホスホナート

4-(ブロモメチル)-3-フルオロベンゾニトリル (1.5 g, 7.0 mmol) [J. Med. Chem., 40巻, 2064頁 (1997年) 参照] と亜リン酸トリエチル (1.4 g, 8.4 mmol) の混合物を150℃で2時間加熱した。混合物を減圧下濃縮し、さらに真空ポンプで吸引しながら100℃にて1時間加熱して揮発性成分を除き、標記化合物1.97 g (収率定量的) を油状物 (冷凍庫中固化) として得た。得られた油状物はそれ以上精製することなく次の工程で用いた。

NMR スペクトル (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.27 (6H, t,  $J=7.1$  Hz), 3.24 (2H, d,  $J=22.3$  Hz), 4.00-4.05 (4H, m), 7.37 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.43 (1H, d,  $J=7.9$  Hz), 7.51 (1H, td,  $J=9.2, 2.6$  Hz)

I R スペクトル  $\nu_{\text{max}}$   $\text{CHCl}_3$   $\text{cm}^{-1}$  : 2237, 1262, 1054, 1029

マススペクトル  $m/z$  (EI) : 271 ( $\text{M}^+$ ), 139, 109 (100%), 93.

(2) 3-フルオロ-4-[(1E, 3E)-5-オキソ-1, 3-ペンタジエニル] ベンゾニトリル

(1) で得たジエチル=4-シアノ-2-フルオロベンジルホスホナート (209 mg, 0.77 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン (4 ml) 溶液を-78℃に冷却し攪拌している中へ、ブチルリチウム (ヘキサン溶液, 1.53 N, 0.5 ml, 0.77 mmol) を滴下した。溶液を-78℃にてさらに30分間攪拌したのち、市販のフマルアル

デヒド=モノジメチルアセタール (100 mg, 0.77 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン (2 ml) 溶液を滴下した。混合物を $-78^{\circ}\text{C}$ にてさらに2時間攪拌した後、ドライアイス-アセトン浴を氷浴に替え、混合物をさらに15分間攪拌した。0.1 N塩酸 (3.9mL, 0.39mmol) を加え、混合物を氷浴中で30分、室温で1時間攪拌した。氷浴中で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、混合物を水と酢酸エチルに分配した。有機層を水、食塩水で順に洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を除き、結晶性の残留物を酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒から再結晶し、標記化合物127 mg (収率 82 %) を淡黄色の結晶として得た。

融点 $174-177^{\circ}\text{C}$

NMR スペクトル (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 6.36 (1H, dd,  $J=15, 8$  Hz), 7.14 (1H, d-like,  $J=3$  Hz), 7.16 (1H, d,  $J=8$  Hz), 7.28 (1H, ddd,  $J=15, 8, 3$  Hz), 7.40 (1H, dd,  $J=10, 1$  Hz), 7.47 (1H, dd,  $J=8, 1$  Hz), 7.67 (1H, t,  $J=8$  Hz), 9.68 (1H, d,  $J=8$  Hz)

I R スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 2230, 1681, 1672, 1621, 1421, 1159, 1124

マスペクトル  $m/z$  (EI) : 201( $\text{M}^+$ ), 172(100%), 158, 145

元素分析 :  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{FNO}$ として

計算値 : C, 71.64; H, 4.01; N, 6.96

分析値 : C, 71.84; H, 4.27; N, 6.83。

(3) 4-[(1E, 3E)-4-[トランス-5-[[ (1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] チオ]-1, 3-ジオキサソ-2-イル]-1, 3-ブタジエニル]-3-フルオロベンゾニトリル (標記目的化合物)

(2) で得た 3-フルオロ-4-[(1E, 3E)-5-オキソ-1, 3-ペンタジエニル] ベンゾニトリル (4.63 g, 23.0 mmol)、(2R, 3R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-[[1-(ヒドロキシメチル)-2-ヒドロキシエチル] チオ]-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール (特開平 8-333350 に記載; 8.73 g, 24.3 mmol)、p-トルエンスルホン酸・1水和物 (5.07 g, 26.7 mmol)、及び乾燥テトラヒド

ロフラン (200 ml) の混合物を、室温で30分間放置した。混合物をロータリーエバポレータにて濃縮し、真空ポンプで室温にて吸引し乾燥した。得られた残渣に乾燥テトラヒドロフラン (150 ml) を加えて溶かし、上記と同様に濃縮、乾燥した。同様の操作をさらに2回繰り返した後、残渣に乾燥テトラヒドロフラン (150 ml) を加えて溶かし、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を攪拌している中へ注ぎ込んだ。生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を除き、得られた油状の残渣をシリカゲル (500 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン (2 : 1) 混合溶媒で溶出して、標記目的化合物 9.35 g (収率74%) を淡黄色の無定形の固体として得た。

NMR スペクトル (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.19 (3H, d,  $J=7$  Hz), 3.33 (1H, q,  $J=7$  Hz), 3.40 (1H, tt,  $J=11, 5$  Hz), 3.62 (1H, t,  $J=11$  Hz), 3.64 (1H, t,  $J=11$  Hz), 4.30 (1H, ddd,  $J=11, 5, 2$  Hz), 4.43 (1H, ddd,  $J=11, 5, 2$  Hz), 4.83 (1H, d,  $J=14$  Hz), 5.01 (1H, s), 5.03 (1H, d,  $J=14$  Hz), 5.07 (1H, d,  $J=4$  Hz), 5.90 (1H, dd,  $J=15, 4$  Hz), 6.62 (1H, dd,  $J=15, 11$  Hz), 6.7-6.8 (2H, m), 6.73 (1H, d,  $J=16$  Hz), 6.95 (1H, dd,  $J=16, 11$  Hz), 7.3-7.4 (1H, m), 7.34 (1H, d,  $J=9$  Hz), 7.40 (1H, d,  $J=8$  Hz), 7.58 (1H, t,  $J=8$  Hz), 7.79 (2H, s)

I R スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 2232, 1616, 1499, 1418, 1140

マススペクトル  $m/z$  (FAB) : 543( $\text{M}^++1$ )

比旋光度  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$   $-76.6^\circ$  ( $c=1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

【 0 5 0 1 】

(試験例 1)

最初に、被験化合物約 1 mg を試験管に取り約 100  $\mu$  l の蒸留水を加え、被験化合物が 10 mg/ml 以上溶解することを目視により確認した。

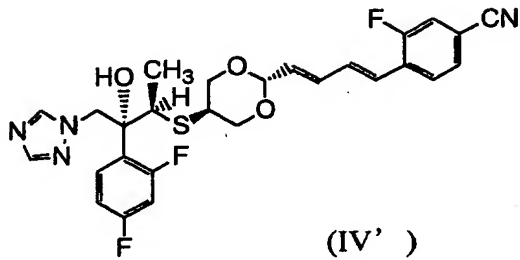
【 0 5 0 2 】

ヒト肝ミクロソーム (GENTEST Corporation製; 0.5 mg protein/ml) に被験化合物を初濃度 1  $\mu$  M となるように溶解し、混合物を 37 $^\circ\text{C}$  でインキュベートした。一定時間毎に混合物より少量のサンプルを採取し、被験化合物の残存率及び活

性本体である次に示す化合物(IV')の生成率を、HPLC法により定量した。

【0503】

【化105】

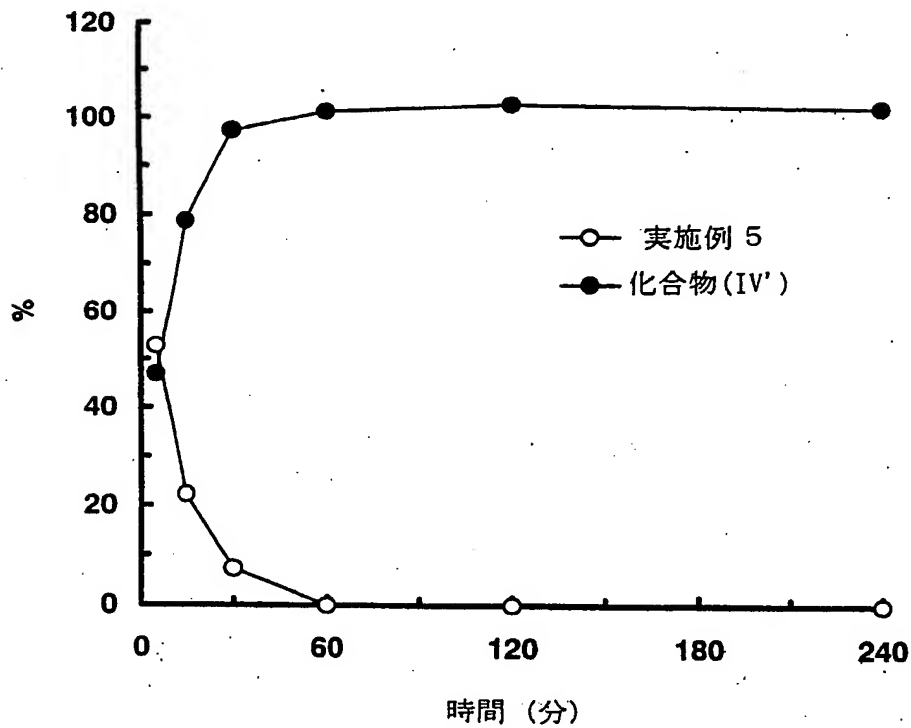


【0504】

実施例5の化合物（例示番号5-16の二ナトリウム塩）をインキュベートした結果を表14に示す。

【0505】

【表14】



【0506】

表14より、本発明の化合物である実施例5の化合物（例示番号5-16の二ナト

リウム塩)は、インキュベート開始後速やかに消失し、30分後には、すべてが化合物(IV')に変換されていることが観察された。従って、本発明の化合物は、水溶性を示し、かつ生体内において加水分解され抗真菌活性を示す化合物に変換されることが明らかとなった。

## 【0507】

## (製剤例1) 注射剤

実施例1の化合物500mgを注射用蒸留水25mlに溶解し滅菌用フィルターを通した後凍結乾燥し、注射用凍結乾燥製剤とする。

## 【0508】

## 【発明の効果】

本発明に係る一般式(I)を有する水溶性トリアゾール抗真菌剤は、水溶性が高く、生体内で速やかにエステル部分が開裂し抗真菌活性を示し、かつ安全であることから、医薬(特に、抗真菌剤)として(特に注射剤として)有用である。

【書類名】 要約書

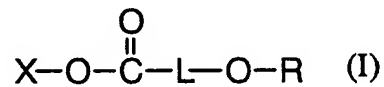
【要約】

【課題】

医薬（特に、抗真菌剤）として優れた薬物動態及び抗真菌活性を有するトリアゾール化合物若しくは薬理上許容される塩、又はそれを有効成分とする医薬を提供する。

【解決手段】 一般式(I)

【化 1】



[式中、

Xは、式X-OHで表される化合物が抗真菌活性を有する基を示す。

Lは、-(隣接置換C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール)CH<sub>2</sub>-基等を示す。

Rは、-P(O)(OH)<sub>2</sub>基等を示す。]

で表されるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩。

【選択図】 なし。

認 定 ・ 付 加 情 報

特許出願の番号	特願 2 0 0 1 - 0 4 6 8 9 0
受付番号	5 0 1 0 0 2 4 9 4 2 0
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 3 年 2 月 2 3 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】 平成13年 2月22日

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [ 0 0 0 0 0 1 8 5 6 ]

1. 変更年月日 1 9 9 0 年 8 月 1 5 日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都中央区日本橋本町 3 丁目 5 番 1 号

氏 名 三共株式会社